REAKTIONEN CYCLISCHER CARBINOLAMINE MIT HYDROXYLAMIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Martin Biegholdt
aus Coburg

Düsseldorf 1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0019

REAKTIONEN
CYCLISCHER CARBINOLAMINE
MIT HYDROXYLAMIN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
MARTIN BIEGHOLDT
aus Coburg

Düsseldorf 1981

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Februar 1982

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans M ö h r l e

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

Für die stets großzügig gewährte Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Möhrle herzlich.

Herrn Prof. Dr. H. Weber danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
Einleitung und Problemstellung		1
1	Wahl der Modellsubstanzen	3
2	Struktur und Reaktionsverhalten heterocyclischer Carbinolamine	6
2.1	Struktur heterocyclischer Carbinolamine	6
2.2	Reaktionsverhalten heterocyclischer Carbinolamine gegenüber Nucleophilen	8
3	Darstellung der Ausgangssubstanzen	14
3.1	2-Methyl-1.2.3.4-tetrahydroisochinoline	14
3.1.1	Grundkörper	14
3.1.2	5-Nitro- und 5-Aminoderivat	14
3.1.3	5-Brom-8-nitro-, 8-Amino- und 8-Acetamidoderivat	15
3.1.4	8-Amino- und 8-Acetamido-4-phenylderivat	16
3.2	Darstellung der Carbinolamine und Iminiumsalze	17
3.2.1	Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-EDTA	17
3.2.2	Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-acetat	29
3.2.3	Dehydrierungen mit N-Bromsuccinimid	30
3.2.4	1,3,3,5,5-Pentamethyl-2,4-piperidindiol	32
3.2.5	Ajmalin, Berberinol und Hydrastinin	33
4	Umsetzung der Carbinolamine mit nucleophilen Reagentien	34
4.1	Berberinol	34
4.1.1	Darstellung und Struktur des Reaktionsproduktes von Berberinol mit Hydroxylamin	34
4.1.2	Umsetzung mit O-Methyl- und O-Tritylhydroxylamin	38
4.1.3	Reaktion mit p-Dimethylaminoanilin und N,N-Dimethylhydrazin	39
4.1.4	Massenspektrometrie	43
4.1.5	Versuche zur Oxidation und Acetylierung des Berberinhydroxylaminderivates 52	49

4.2 Reaktionen mit Hydroxylammoniumchlorid 54

4.2.1 Umsetzung von 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolol und dessen 5-Nitro- und 5-Brom-8-nitroderivates 54

4.2.2 Verhalten der in 5- und 8-Stellung amino- bzw. amidosubstituierten Modellsubstanzen 60

4.3 Reaktion des 8-Amino-4-phenylderivates mit Acetophenon 63

4.4 Reaktionen mit freiem Hydroxylamin 65

4.5 Reaktionsverhalten cyclischer Carbinolamine ohne Aromaten in β-Stellung 70

4.5.1 N-Methylpiperidinderivat 45 70

4.5.2 Ajmalin 71

4.6 Diskussion des Reaktionsmechanismus 76

5 NEBENREAKTIONEN BEI DER DARSTELLUNG DER AUSGANGSSUBSTANZEN 83

5.1 Dimerisierung der 8-aminosubstituierten 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolole 83

5.1.1 Bildung und Spaltung der Dimere 83

5.1.2 Acetylierung der Dimere 85

5.1.3 Reaktionsmechanismus 91

5.2 Verhalten von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-isochinoliniumtosylat (7) beim Alkalisieren 94

5.2.1 Disproportionierung 96

5.2.2 Dimerisierung 98

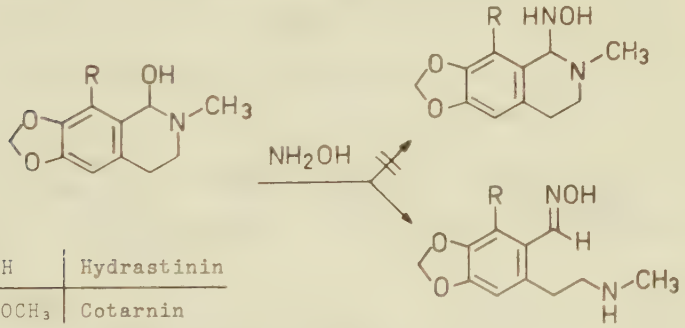
Zusammenfassung 100

Beschreibung der Versuche 105

Literaturverzeichnis 196

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die bereits lange bekannte Reaktion heterocyclischer Carbinolamine mit Hydroxylamin [1)2)] wurde kürzlich im Hinblick auf die Konstitution der Reaktionsprodukte für die Verbindungen Hydrastinin und Cotarnin erneut überprüft [3)]. Dabei erwies sich überraschenderweise die ursprüngliche Annahme von ROSER [1)] und FREUND [2)] als richtig, nach der bei dieser Reaktion unter Ringöffnung Oxime entstehen. Die später von SCHNEIDER und MÜLLER [4)], sowie von BEKE [5)] vertretene und allgemein anerkannte Auffassung, daß es sich bei den Reaktionsprodukten um Hydroxylaminderivate handelt, konnte durch NMR-Spektren widerlegt werden [3)].



R = H	Hydrastinin
R = OCH_3	Cotarnin

Oxim

1) W. ROSER, Justus Liebigs Ann. Chem. 254, 334 (1889).

2) M. FREUND, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 456 (1889).

3) B. GRIMM, Dissertation FU Berlin 1978.

4) W. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Justus Liebigs Ann. Chem. 615, 34 (1958).

5) D. BEKE und K. HARSANYI, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 11, 303 (1957).

Diese Beobachtungen bildeten den Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit,in der allgemein die Reaktion von Carbinolaminen mit Hydroxylamin und anderen N-Nucleophilen an Modellsubstanzen untersucht werden soll.

Neben verschiedenartig substituierten Carbinolaminen mit Tetrahydroisochinolinstruktur waren auch die Alkaloide Berberinol *) und Ajmalin von Interesse,da von beiden Verbindungen in der Literatur Oxime beschrieben sind [6)7)].

Es ergaben sich somit folgende Zielsetzungen für diese Arbeit:

1. Geeignete Carbinolamine darzustellen,um abzuklären,ob bei der Reaktion mit Hydroxylamin generell Oxime entstehen,

2. Gegebenenfalls die Abhängigkeit der Reaktion von Substituenteneinflüssen festzustellen,

3. Die Konstitution der Reaktionsprodukte von Berberinol und Ajmalin mit Hydroxylamin zu überprüfen.

---

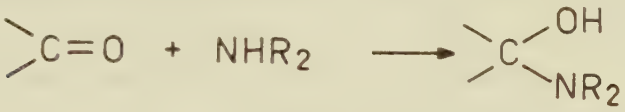
*) Die Bezeichnung Berberinol ist nicht allgemein üblich. Sie soll aber im folgenden verwendet werden,um die Carbinolaminform des Alkaloids Berberin von der Iminiumform zu unterscheiden.Für letztere wird die Bezeichnung Berberinium verwendet.

6) Berberinol: J. GADAMER,Arch. Pharm.(Weinheim) 243, 31(1905).

7) Ajmalin: F.A.L. ANET, D. CHAKRAVARTI, SIR R. ROBINSON und E. SCHLITTLER, J. Chem. Soc. 1954, 1242.

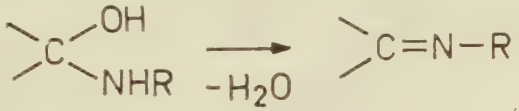
1 WAHL DER MODELLSUBSTANZEN

Die Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Aminen werden allgemein über Carbinolamine als Zwischenstufen formuliert:



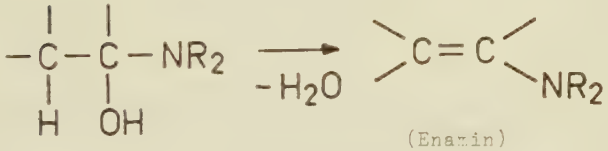
In vielen Fällen können diese Primärprodukte jedoch nicht isoliert werden,da sie unter Wasserabspaltung weiterreagieren:

z.B.



(Imin)

oder



(Enamin)

Um ausreichend stabile Carbinolamine zu erhalten,sind daher folgende Anforderungen an deren Struktur zu stellen:

1. Der Stickstoff muß tertiär sein.

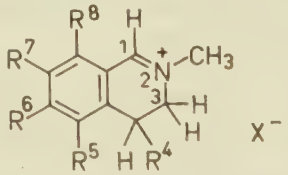
2. Das zur Carbinolgruppe α-ständige C-Atom sollte keine Wasserstoffatome tragen.

Da bei der Reaktion der Carbinolamine mit Hydroxylamin

außerdem mit einer Spaltung des Moleküls in Oxim und sekundäres Amin zu rechnen ist, bietet der Einsatz cyclischer Carbinolamine den Vorteil, daß bei einer Ringöffnung nur ein Reaktionsprodukt erhalten wird.

Die genannten Voraussetzungen werden von Hydrastinin und Cotarnin in geeigneter Weise erfüllt. Daher boten sich Carbinolamine mit 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinstruktur als Modellsubstanzen an.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die eingesetzten Verbindungen. Da nicht alle Carbinolamine in völlig reiner Form isoliert werden konnten, sind hier die entsprechenden Iminiumsalze aufgeführt.



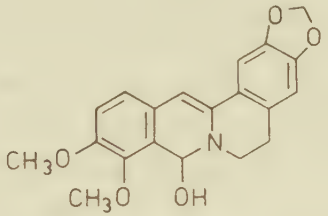
Nr.	X
27	I
49	Cl
übrige	ClO_4

Tabelle 1 :

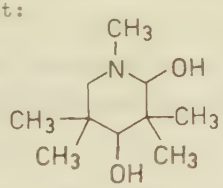
Nr.	R^4	R^5	R^6 und R^7	R^8
41	H	H	H	H
39	H	NO_2	H	H
36	H	NH_2	H	H
49	H	H	-O-CH_2-O-	H
15	H	H	H	NH_2
25	H	H	H	NH-Acetyl
43	H	Br	H	NO_2
16	Phenyl	H	H	NH_2
27	Phenyl	H	H	NH-Acetyl

In 2- und 3-Stellung des Isochinolinringes wurde keine Abwandlung der Substituenten vorgenommen.

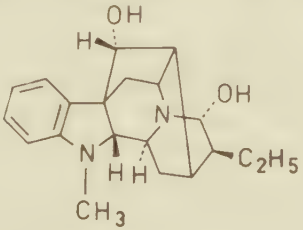
Einzige Ausnahme bildet das Berberinol (48),das sich von den vorgenannten Verbindungen auch durch eine 1,2-Dihydroisochinolin-Partialstruktur unterscheidet.



Als Beispiel für ein Carbinolamin,dessen β-Stellung nicht durch einen Aromaten blockiert ist,wurde das Piperidinderivat 45 untersucht:



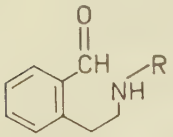
Eine gewisse Ausnahmestellung nimmt das Alkaloid Ajmalin (46) mit einer Carbinolaminfunktion ein,die nach der Bredtschen Regel aus sterischen Gründen kein Iminiumsalz zu bilden vermag.



2 STRUKTUR UND REAKTIONSVERHALTEN HETEROCYCLISCHER CARBINOLAMINE

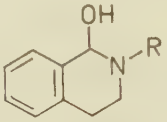
2.1 Struktur heterocyclischer Carbinolamine

Allgemein wird heute angenommen,daß cyclische Carbinolamine prinzipiell in drei tautomeren Formen auftreten können [8)9)]:



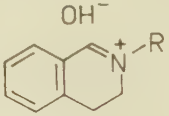
Aminoaldehyd

A



Carbinolamin

B



Iminiumverbindung

C

Die Lage des Tautomerengleichgewichts ist dabei abhängig vom pH-Wert,der Polarität des Lösungsmittels und der Natur der Substituenten an Kohlenstoff und Stickstoff.Bei den meisten Verbindungen dieses Typs läßt sich lediglich ein Gleichgewicht der Formen B und C nachweisen.Eine ringoffene Form tritt nur auf,wenn der Stickstoff mit stark elektronenziehenden Gruppen substituiert wird.

Das Postulat dieser dreifachen Tautomerie für Carbinolamine geht auf Gadamer [10)] zurück.Eine wesentliche Rolle spielte dabei das chemische Verhalten der Substanz Berberinol. Gadamer schrieb der Pseudobase die offene Aminoaldehydformel

8) D. Beke, Adv. Heterocyl. Chem. 1, 167 (1963).

9) V. Simanek und V. Preininger, Heterocycles 6, 475 (1977).

10) J. Gadamer, Arch. Pharm. (Weinheim) 243, 18 (1905).

A zu und begründete dies mit folgenden chemischen Reaktionen:

1. Disproportionierung in stark alkalischem Medium
2. Oximbildung
3. Kondensation mit p-Dimethylaminoanilin

Daß eine Aminoaldehydform bei Berberinol,zumindest innerhalb der spektroskopischen Erfassungsgrenze,nicht vorkommt, kann seit SKINNERS UV-Messungen [11],spätestens aber seit Einführung der NMR-Spektroskopie als gesichert gelten [12]. Auch der Mechanismus der Disproportionierung wurde mittlerweile geklärt [13].Sie verläuft nicht im Sinne einer CANNIZZARO-Reaktion des Aminoaldehyds,sondern es kommt zu einem Hydridtransfer aus dem Pseudobasenanion auf das Iminiumkation.

Für eine Überprüfung der unter 2. und 3. genannten Reaktionen findet sich in der seither publizierten Literatur fast kein Hinweis.Lediglich 1955 wird über einen vergeblichen Versuch berichtet,die von GADAMER beschriebene Darstellung des Oxims nachzuvollziehen [14].Diese Umsetzungen wurden daher erneut untersucht (s. Kap. 4.1).

---

11) B. SKINNER, J. Chem. Soc. 1950, 823.

12) V. SIMANEK, V. PREININGER, S. HEGEROVA und F. SANTAVY, Collect. Czech. Chem. Commun. 37, 2746 (1972).

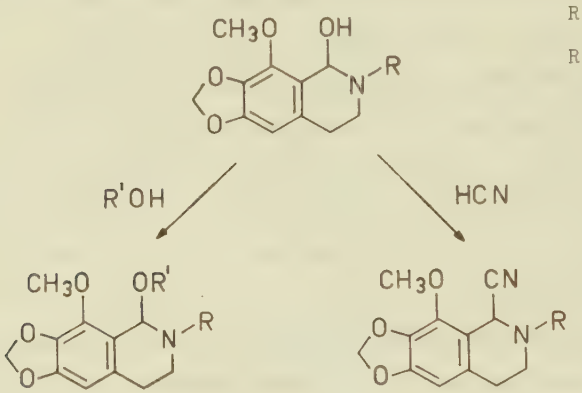
13) G. HABERMEHL und J. SCHUNCK, Justus Liebigs Ann. Chem. 750, 128 (1971).

14) PING-YUAN YEH und PIK-KUA CHANG, J. Taiwan Pharm. Assoc. 7, 12 (1955), C.A. 50:17339h (1956).

2.2 Reaktionsverhalten heterocyclischer Carbinolamine gegenüber Nucleophilen

Bei der Reaktion cyclischer Carbinolamine mit nucleophilen Reagentien können je nach Struktur des Nucleophils verschiedene Produkte entstehen.

1)



R = Aryl
R' = Alkyl

Ist an der nucleophilen Gruppe nur ein Wasserstoffatom substituierbar,wie z.B. bei HCN oder Alkoholen,so sind unter der Voraussetzung,daß die Reaktion mit dem Carbinolamin unter Wasserabspaltung abläuft nur cyclische Produkte denkbar.

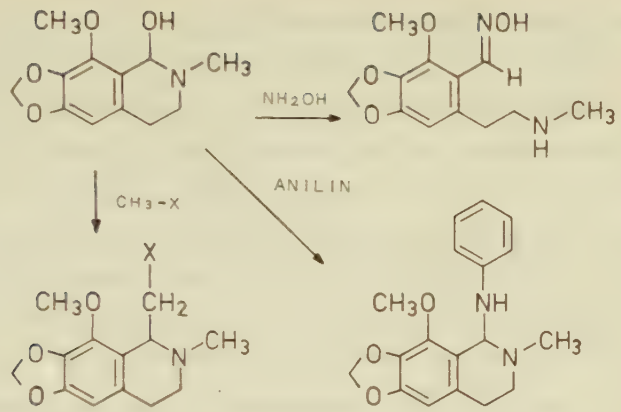
Diese Annahme wird durch die Bildung von Pseudocyaniden mit HCN [15] oder von N,O-Acetalen mit Alkoholen in alkalischer Lösung [16] bestätigt.

---

15) D. Beke und E. Eckhart,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 95, 1059 (1962).

16) D. Beke, K. Harsanyi und D. Korbonits,
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 19, 259 (1959).

2)



X = $-NO_2$; $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5$;

Besitzt das Reagens mehr als ein substituierbares Wasserstoffatom an der nucleophilen Gruppe, können theoretisch entweder cyclische oder ringoffene Produkte gebildet werden. Daneben erscheint auch die Entstehung von Bisverbindungen möglich, bei denen zwei Moleküle Carbinolamin über ein Mol Nucleophil verknüpft sind.

Bei der Umsetzung von Carbinolaminen mit C-Nucleophilen wurden nach der Literatur bisher ausschließlich cyclische Derivate erhalten, während mit N-Nucleophilen sowohl cyclische, als auch ringoffene Produkte beobachtet wurden. Zum Beispiel führt die Umsetzung von Cotarnin mit Anilin zu einem cyclischen Aminal [5], mit Hydroxylamin dagegen zu einem ringoffenen Oxim [2)3)]. Die C-Nucleophile Acetophenon oder Nitro-

methan geben cyclische Produkte [17)18)].

Das nahezu einzige bekannte Beispiel für die Bildung einer Bisverbindung ist das dimere Produkt,das aus 2-Methyl=isochinoliniumiodid und Nitromethan in alkalischer Lösung erhalten wird [19)].Neuere Untersuchungen zeigten jedoch,daß die von LEONARD und LEUBNER [19)] mit R-CH(NO_2)-R (R= 2-Methyl-1-isochinolyl) beschriebene Struktur dieses Derivats komplizierter ist,als ursprünglich angenommen [20)21)](s. Kap. 5.2).

3) Bei Umsetzungen von Carbinolaminen mit Reagentien,die mehrere nucleophile Gruppen in einem Molekül enthalten,wurden sowohl Derivate aus 1 Mol Carbinolamin und 1 Mol Nucleophil beschrieben,als auch Verbindungen aus 2 Mol Carbinolamin und 1 Mol Nucleophil.Ein Beispiel für den ersten Typ ist das Kondensationsprodukt aus Cotarnin und Harnstoff [5)], für die zweite Gruppe das Derivat aus Hydrastinin und Ethandithiol [22)].Bei der Umsetzung von Cotarnin mit Aceton konnten je nach Reaktionsbedingungen beide Arten von Produkten

---

17) E. HOPE und R. ROBINSON, J. Chem. Soc. 103, 361 (1913).

18) E. HOPE und R. ROBINSON, J. Chem. Soc. 99, 2114 (1911).

19) N.J. LEONARD und G.W. LEUBNER, J. Am. Chem. Soc. 71, 3405 (1949).

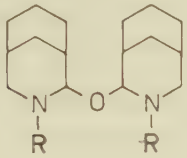
20) W.R. SCHLEIGH, Tetrahedron Lett. 1969, 1405.

21) W.R. SCHLEIGH, J. Heterocycl. Chem. 9, 675 (1972).

22) M.D. ROZWADOWSKA, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. 19, 673 (1971).

isoliert werden [23].Alle unter 3) genannten Beispiele werden als Derivate der cyclischen Form beschrieben.

4)



R = Alkyl

Bestimmte Carbinolamine sind in der Lage auch selbst als Nucleophile zu wirken.Die Struktur der dabei entstehenden sog. "dimeren Ether" ist jedoch nur in wenigen Fällen zweifelsfrei bewiesen.Beispiele für diesen Verbindungstyp sind die aus den Carbinolbasen von 3-Alkyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]=nonanen erhaltenen Derivate [24].

Das in der Literatur häufig zitierte Beispiel eines "bimolekularen Ethers",der aus 1-Methylchinoliniumsulfat in alkalischer Lösung entsteht [25][26],erwies sich nach neueren

---

23) D. Beke und K. Harsanyi, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 11, 349 (1957).

24) W. Schneider und H. Götz, Justus Liebigs Ann. Chem. 653, 85 (1962).

25) A. Hantzsch und M. Kalb, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 575 (1899).

26) J.G. Aston und P.A. Lasselle, J. Am. Chem. Soc. 56, 426 (1934).

Untersuchungen als Trimer [27)28)].

Aus diesem kurzen Überblick geht hervor,daß Hydroxylamin nur eines von vielen Nucleophilen unterschiedlicher Struktur ist,die sich mit Carbinolaminen umsetzen lassen. Soweit dabei,wie in den meisten Fällen,cyclische Produkte entstehen,können diese Reaktionen formal als Aminomethylierungen angesehen werden,bei denen vorgebildete Carbenium-Iminium-Ionen bzw. die entsprechenden Carbinolamine zu Mannichbasen im weiteren Sinne umgesetzt werden.Anders betrachtet sind Pseudobasen,bzw. deren Iminiumverbindungen imstande nucleophile Gruppen zu alkylieren.Das Verhalten der Carbinolamine gegenüber Nucleophilen ist somit von Interesse für das Studium der Wechselwirkungen dieser Stoffe in biologischen Systemen,z.B. mit Enzymen, Proteinen oder Nucleinsäuren.

Das Postulat eines Dreitautomerensystems und das besondere Reaktionsverhalten heterocyclischer Carbinolamine ist bis heute immer wieder ein Diskussionsgegenstand gewesen.BEKE hat 1963 auf einige wichtige Punkte zu dieser Problematik hingewiesen [8)].

---

27) H. VORSANGER und J.-J. VORSANGER, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 598.

28) H. VORSANGER, R. FERRAND, M. MAZZA und J.-J. VORSANGER, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 593.

Danach kann aus der Tatsache,daß Carbinolamine mit typischen Carbonylreagentien reagieren,keineswegs der Schluß gezogen werden,daß diese Reaktionen deshalb aus der offenen Aminoaldehydform stattfinden müssen.Die Umsetzungen lassen sich nach BEKE auch als nucleophile Substitutionen aus der Carbinolaminform (S_N2) oder der Iminiumform (S_N1),wie als Additions-Eliminierungsreaktionen aus der Aminoaldehydform formulieren.Mit Hilfe chemischer Reaktionen kann somit die Anwesenheit eines bestimmten Tautomers in diesem Gleichgewicht nicht eindeutig bewiesen werden.

Hier besteht eine gewisse Analogie zu den Verhältnissen bei den Monosacchariden.Auch sie geben eindeutig Carbonylreaktionen,ohne daß eine offene Carbonylform spektroskopisch nachweisbar wäre.Es gelang jedoch in diesem Fall durch eine chemische Reaktion (Methylierung),beide Formen in Derivate zu überführen,bei denen eine Tautomerie ausgeschlossen ist. Auf diese Weise konnte z.B. bei Glucose gaschromatografisch ein Anteil von < 0,3 % für die offene Form festgestellt werden [29].

Eine geeignete Reaktion,die ein ähnliches Vorgehen bei Carbinolaminen erlaubt,wurde bisher nicht gefunden,so daß eine endgültige Klärung des Tautomerieproblems für diese Verbindungen nach wie vor aussteht,zumal auch andere Methoden nicht den gewünschten Erfolg brachten.

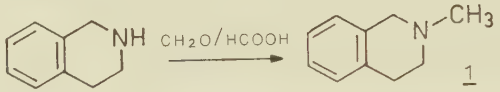
---

29) E. BAYER und R. WIDDER, Anal. Chem. 36, 1452 (1964).

3 DARSTELLUNG DER AUSGANGSSUBSTANZEN

3.1 2-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOCHINOLINE

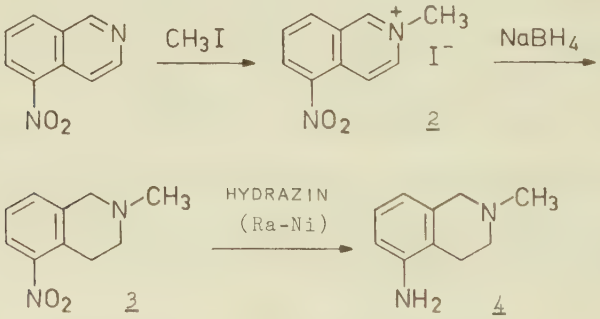
3.1.1 GRUNDKÖRPER



1

Verbindung 1 wurde durch Methylierung von Tetrahydroisochinolin mit Formaldehyd/Ameisensäure nach ESCHWEILER-CLARKE [30] erhalten.

3.1.2 5-NITRO- UND 5-AMINODERIVAT



Die Umsetzung von 5-Nitroisochinolin mit Methyliodid im Bombenrohr führte zu 2-Methyl-5-nitroisochinoliniumiodid 2 [31]. Anschließend wurde mit Natriumborhydrid zu 3 reduziert [32].

---

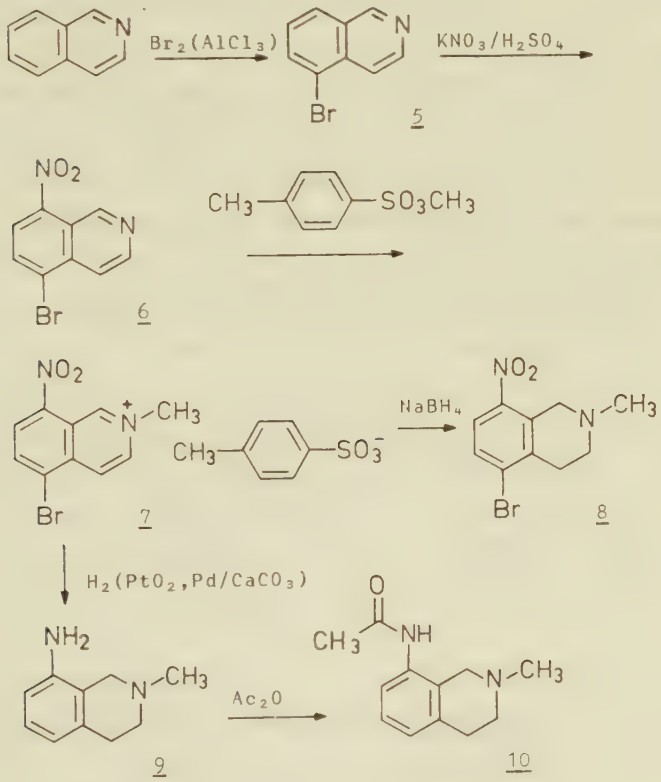
30) H.T. CLARKE, B. GILLESPIE und Z. WEISHAUS, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933).

31) P. FORTNER, Monatsh. Chem. 14, 138 (1893).

32) S. KIMOTO und M. OKAMOTO, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 9, 480 (1961).

Die Reduktion der Nitrogruppe mit Hydrazinhydrat / Raney-Nickel [33] ergab das 5-Aminoderivat 4 [32].

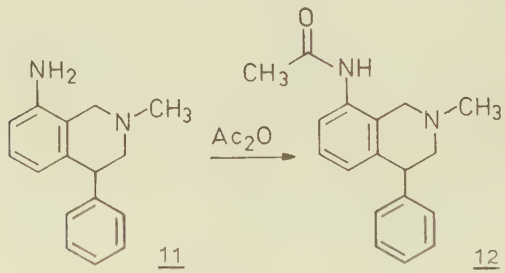
3.1.3 5-BROM-8-NITRO,8-AMINO- UND 8-ACETAMIDODERIVAT



33) R. SCHRÖTER und F. MÖLLER in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Bd. XI/1, S. 454 (1957).

Isochinolin wurde durch Bromierung in 5 überführt [34]. Die Nitrierung von 5 ergab Verbindung 6 [35].Daraus konnte mit p-Toluolsulfonsäuremethylester das quartäre Salz 7 erhalten werden [36].Die anschließende Reduktion mit $NaBH_4$ zu 8 mußte in schwach saurer Lösung durchgeführt werden,da 7 aus alkalischer Lösung ausfällt,bzw. verändert wird und dann nicht mehr mit Borhydrid reagiert (s. Kap. 5.2).Über einem Mischkatalysator aus PtO_2 und Pd auf $CaCO_3$ kann 7 in einem Schritt unter Hydrogenolyse des Bromatoms zu 9 hydriert werden [36]. Die Acetylierung von 9 lieferte Verbindung 10.

3.1.4 8-AMINO- UND 8-ACETAMIDO-4-PHENYLDERIVAT



11 12

Verbindung 12 wurde durch Acetylierung von 8-Amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Nomifensin) 11 er-

---

34) M. Gordon und D.E. Pearson, J. Org. Chem. 29, 329 (1964).

35) A.R. Osborn, K. Schofield und L.N Short, J. Chem. Soc. 1956, 4191.

36) J.W. Mathison und H.P. Morgan, J. Org. Chem. 39, 3210 (1974).

halten,das in Form seines Hydrogenmaleinats als Antidepressivum im Handel ist *).Die direkte Acetylierung des Hydrogenmaleinats führt zur Bildung farbiger Nebenprodukte,die eine sc-Reinigung erforderlich machen [37].Dies kann vermieden werden,wenn die Base eingesetzt wird.

3.2 Darstellung der Carbinolamine und Iminiumsalze

3.2.1 Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-EDTA

Für die Überführung der amino- und acetamidosubstituierten Methyltetrahydroisochinoline in die 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindungen erwies sich die Dehydrierung mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat [38] als geeignete Methode.

Der Angriff des Dehydrierungsreagens erfolgt dabei in Einklang mit dem aufgestellten Mechanismus [39] ausschließlich an der tertiären Aminogruppe.Von den drei möglichen Dehydrierungsrichtungen wird ganz überwiegend diejenige bevorzugt,die zur Ausbildung einer zum Aromaten konjugierten Doppelbindung führt,sodaß weitgehend 3,4-Dihydroisochinoline erhalten werden.

---

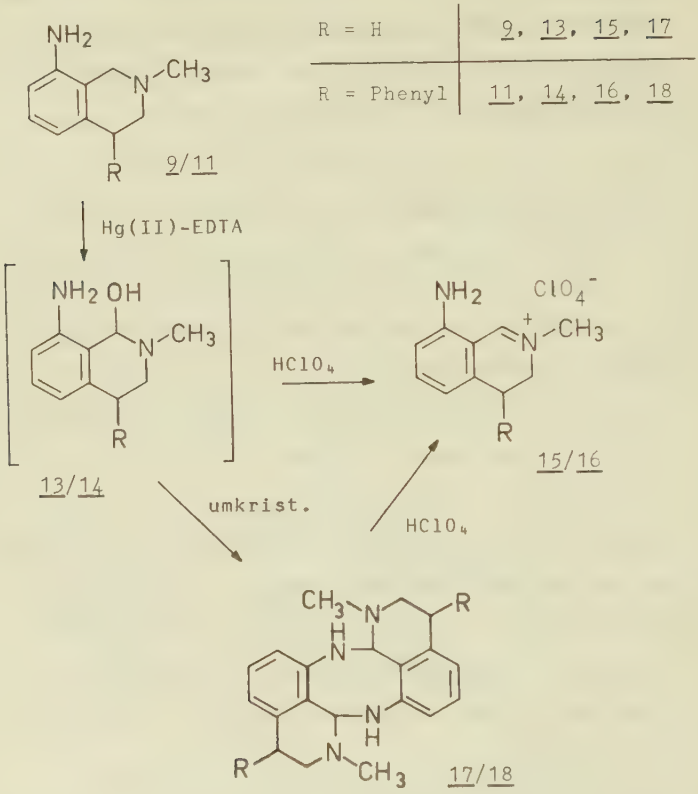
*) Der Firma Hoechst A.G.,Frankfurt a.M. danke ich für die Überlassung von Nomifensin-Substanz.

37) F. Eiden und E.Schmiz, Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 611 (1977).

38) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 291 (1969).

39) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966).

8-Aminosubstituierte Verbindungen 9 und 11

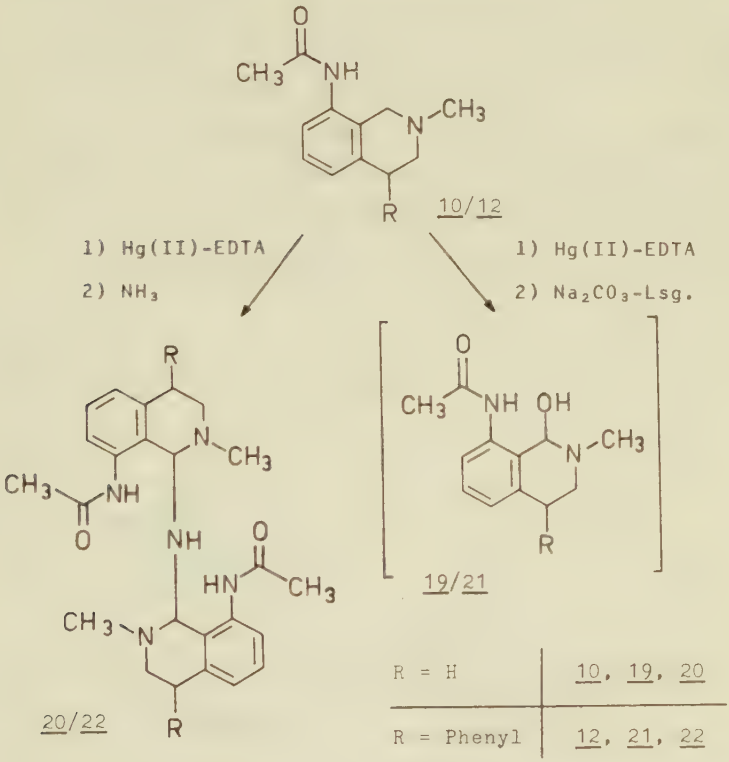


R = H	9, 13, 15, 17
R = Phenyl	11, 14, 16, 18

Die bei den Dehydrierungen von 9 und 11 als Rohprodukte anfallenden Carbinolamine 13 und 14 konnten mit Perchlorsäure in die gelb gefärbten Iminiumsalze 15 und 16 überführt werden.Eine Isolierung der Carbinolamine selbst gelang nicht, da diese beim Umkristallisieren dimerisierten (nähere An-

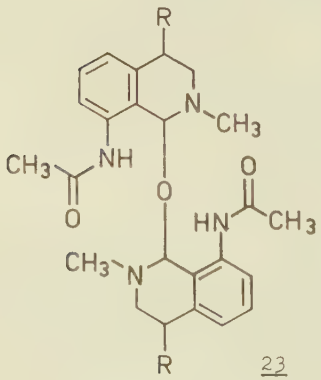
gaben s. Kap. 5.1).Wurden die Dimere 17 und 18 mit Perchlorsäure versetzt,trat wieder Spaltung zu den monomeren Iminiumsalzen 15 bzw. 16 ein.

Acetamidosubstituierte Derivate 10 und 12

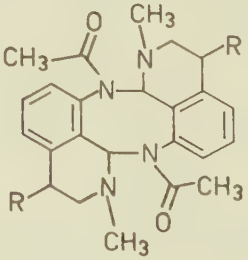


R = H	10, 19, 20
R = Phenyl	12, 21, 22

Bei der Dehydrierung von 10 und 12 fielen je nach Aufarbeitung verschiedene Produkte an.Wurde die Dehydrierungslösung mit konz. Ammoniak alkalisiert,entstanden die Iminobisderivate 20 und 22. Beim Alkalisieren mit Natriumcarbonatlösung wurden Produkte erhalten,die nach den NMR-Spektren nur zum Teil aus den Pseudobasen 19 bzw. 21 bestanden. Vielmehr handelte es sich um Gemische der Pseudobasen mit mindestens einer weiteren Substanz.Die Elementaranalyse deutete darauf hin,daß letztere durch Wasserabspaltung aus den Pseudobasen entstanden sein dürfte,denn die C- und N-Werte waren entsprechend höher.Nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum könnte es sich um dimere Ether 23 oder um N-acetylierte Dimere der Struktur 24 handeln.



23

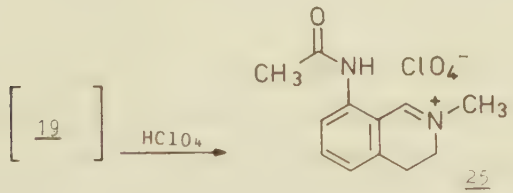


24

Tabelle 2 : Chemische Verschiebungen in δ/ppm einiger wichtiger Protonen von 19 und 21 in CD_2Cl_2/DMSO-d_6 (1:1).

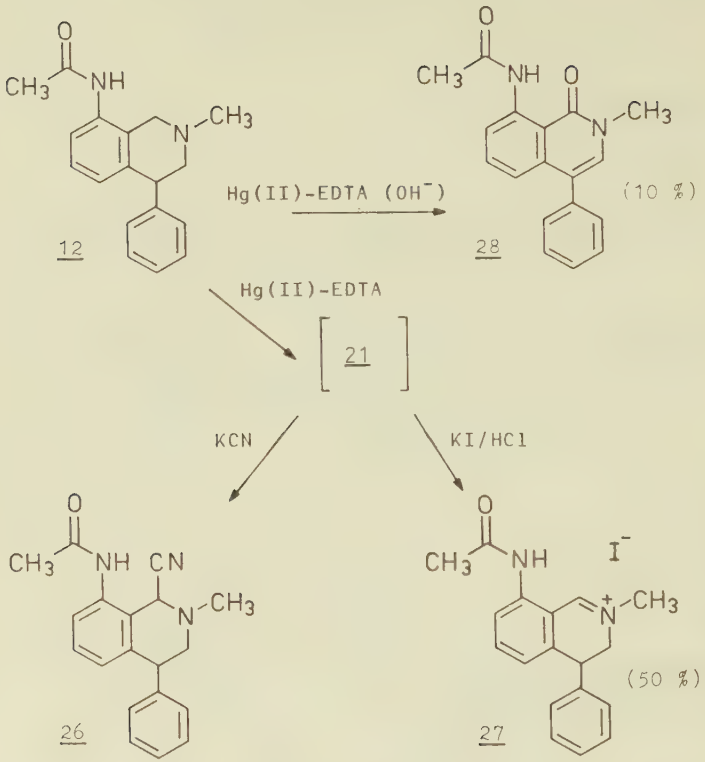
	Amidproton Ar-NH-C(=O)-	Carbinolgruppe >CH-OH	Dimer >CH-OR oder >CH-N<
19	8,7(s,0,2H)	5,07/5,46(AB, $\|J_{AB}\|$=5,6 Hz; 2x 0,2H,nach D_2O-Austausch bei 5,12)	6,02(s, 0,8H)
21	8,8(s,0,4H)	5,25/5,72(AB, $\|J_{AB}\|$=6,4 Hz; 2x 0,4H,nach D_2O-Austausch 2s bei 5,27 und 5,24, Diastereomere)	6,29/6,10 (2s, 0,6H, Diastereomere)

Die NMR-Daten sprechen eher für Struktur 24, denn die Integration der Amidprotonen entspricht keinem ganzen Proton, stimmt aber gut mit den Werten der Carbinolgruppe überein. Die EI-Massenspektren erbrachten allerdings keinen Hinweis auf eine dimere Struktur.



25

19 ergab mit Perchlorsäure das hellgelb gefärbte Iminiumsalz 25.



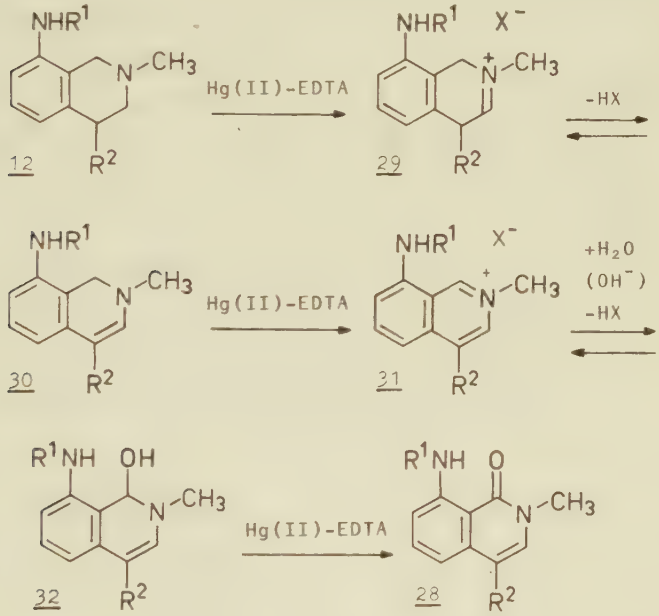
12 28 [21] 26 27

Verbindung 21 ließ sich mit KCN in das Pseudocyanid 26 überführen. Mit KI in salzsaurer Lösung entstand aus 21 das gelb gefärbte Iminiumiodid 27. Das entsprechende Perchlorat konnte nicht kristallin erhalten werden, da es zu hygroskopisch war.

Nach mehrstündigem Stehen des bereits aufgearbeiteten, alkalisierten Dehydrierungsansatzes konnte durch nochmaliges Ausschütteln eine geringe Menge des Isochinolons 28 isoliert

werden.Wie ein dc-Vergleich ergab,war 28 im ursprünglichen Dehydrierungsansatz nicht vorhanden,sondern entstand erst bei der Aufarbeitung durch Weiteroxidation.

Eine Erklärung für die Bildung von 28 gibt nachfolgendes Schema:



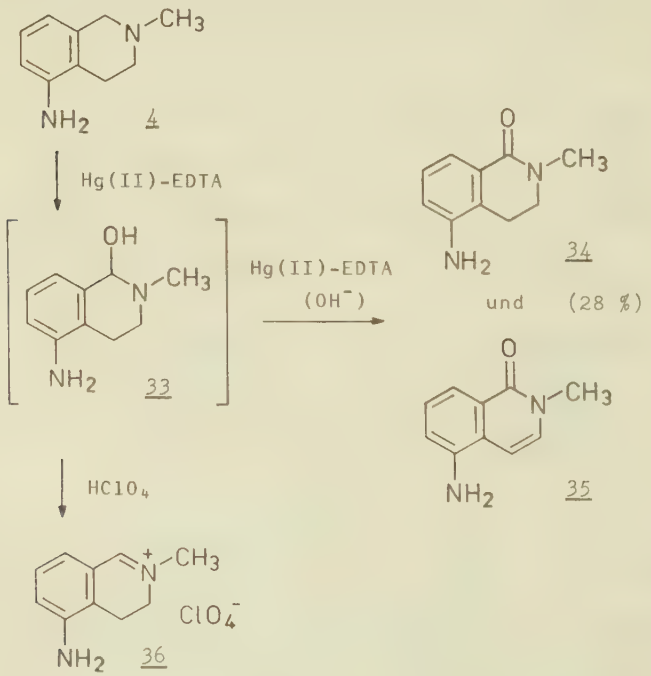
R^1 = Acetyl R^2 = Phenyl X^- = Na_2H-EDTA$^-$

Die Entstehung von 28 zeigt,daß eine Dehydrierung offensichtlich nicht ausschließlich in 1,2-Position des Tetrahydroisochinolinringes stattfindet,sondern in geringem Umfang auch in 2,3-Stellung.Das dabei primär gebildete Imini-

umsalz 29 kann über das Enamin 30 zur Isochinoliniumverbindung 31 weiterdehydriert werden [40]. Anschließend wird das mit der Isochinoliniumverbindung in alkalischem Milieu im Gleichgewicht stehende Carbinolamin 32 zum Lactam 28 oxidiert.

Dies entspricht der Bildung eines Isochinolons, die bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinolyl)-1-phenyl-ethan-1-ol beobachtet werden konnte [41].

5-Aminoderivat 4



40) J. KNABE, Arch. Pharm. (Weinheim) 292, 416 (1959).

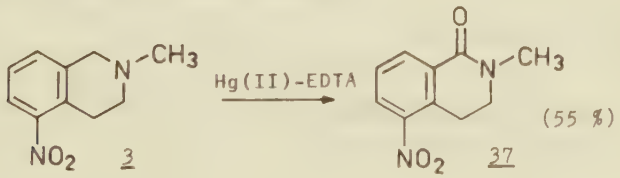
41) H. MÖHRLE, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 715 (1966).

Bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4 entstanden die Produkte 33 und 34. Im Falle des Carbinolamins 33 gelang es nicht,ein Lösungsmittel oder eine Lösungsmittelkombination zu finden,aus der diese Verbindung zur Kristallisation gebracht werden konnte.Sie liegt offensichtlich amorph vor. Mit Perchlorsäure wurde aus 33 das gelb gefärbte Iminiumsalz 36 erhalten.

Das ebenfalls aus dem Ansatz isolierte Lactam 34 erwies sich als Sekundärprodukt,das erst in der alkalisierten Dehydrierungslösung entstand.Wurde nur mit zwei statt mit vier Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA dehydriert,so war die Ausbeute an Carbinolamin bei gleicher Aufarbeitung höher (47 % gegenüber 30 %),und es resultierte kein Lactam. Demnach konnte 34 nicht aus dem Carbinolamin durch Disproportionierung sondern erst in alkalischer Lösung durch Weiteroxidation mit überschüssigem Dehydrierungsreagens entstanden sein.

Nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum enthielt 34 noch ca. 10 % des Isochinolons 35, so daß offensichtlich auch hier,wie bei 12 in geringem Umfang eine Dehydrierung in 2,3-Stellung stattfand.

5-nitrosubstituierte Verbindung 3



Die Dehydrierung des 5-Nitroderivates 3 lieferte ausschließlich das Lactam 37. Es handelte sich aber hierbei nicht um ein sekundär entstandenes Produkt wie bei 34.Das ging sowohl aus dem DC des Ansatzes und aus der hohen Quecksilberabscheidung hervor (3,3 von 4 eingesetzten Oxid.-Äquiv.), als auch aus der Tatsache,daß die Hauptmenge der Substanz,aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit,bereits vor dem Alkalisieren des Dehydrierungsansatzes isoliert werden konnte.

Wie kürzlich gezeigt wurde [42] verlaufen Dehydrierungen, bei denen ohne Nachbargruppenbeteiligung Lactame entstehen, über die Carbinolaminzwischenstufe.Offensichtlich liegt auch hier im Dehydrierungsansatz bei pH 7 bereits ein Teil des Produktes in der Carbinolaminform vor.Dies steht in Einklang mit Messungen der Gleichgewichtskonstanten von Pseudobasen des 2-Methyl-5-nitroisochinolinium-Ions und von nitrosubstituierten 1-Methylchinoliniumkationen [43].Danach bewirkt die Einführung von Nitrogruppen im Vergleich zu den unsubstituierten Grundkörpern eine deutliche Erhöhung der Stabilität der entsprechenden Carbinolamine.

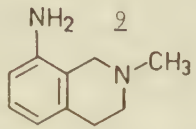
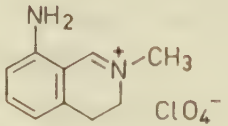
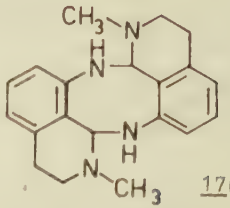
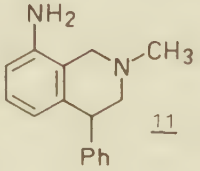
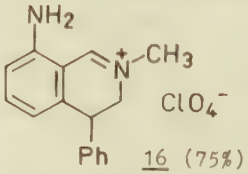
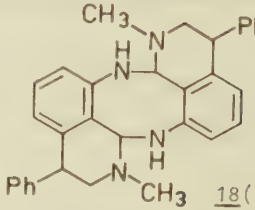
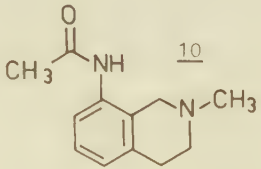
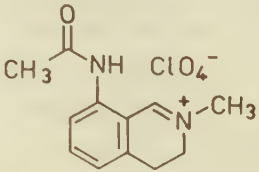
Da das gewünschte Produkt mit Hg(II)-EDTA nicht erhalten werden konnte,wurde eine Dehydrierung mit Hg(II)-acetat versucht.

---

42) M. Claas, Dissertation Düsseldorf 1980.

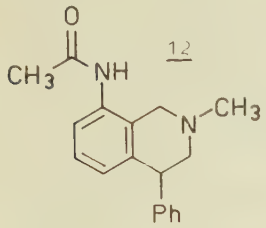
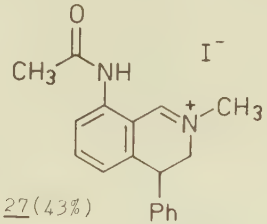
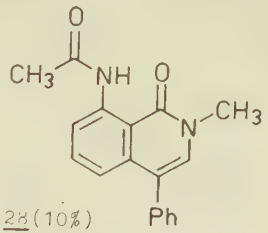
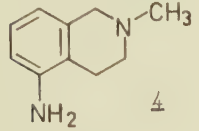
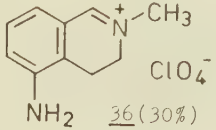
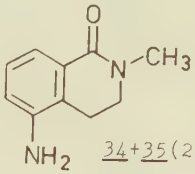
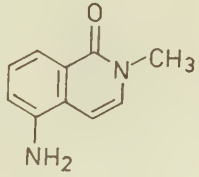
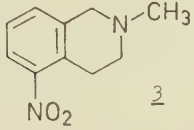
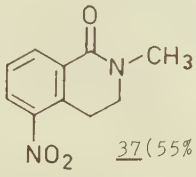
43) J.W. Bunting und W.G. Mathreal, Can. J. Chem. 52, 962 (1974).

Tabelle 3: Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen

Ausgangssubstanz	Umsetzung *)	Endprodukte (% Ausbeute)
 9	4 (2,2)	 15 (86%) oder  17(82%)
 11	4 (2,6)	 16 (75%) oder  18(52%)
 10	4 (2,4)	 25(46%)

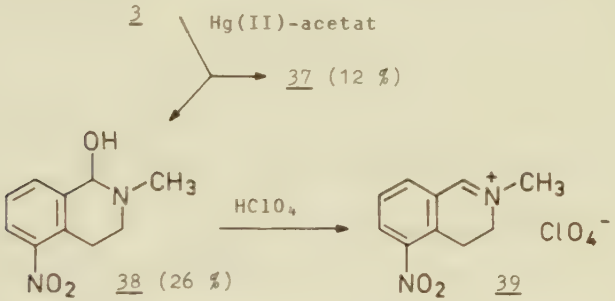
*) Eingesetzte und tatsächlich verbrauchte Oxidationsäquivalente HgO.

Fortsetzung Tabelle 3:

 12	4 (2,6)	 27(43%) und  28(10%)
 4	4 (2,2)	 36(30%) und  34+35(28%) 
	2 (1,9)	36 (47%)
 3	4 (3,3)	 37(55%)

3.2.2 DEHYDRIERUNGEN MIT QUECKSILBER(II)-ACETAT [44]

Bei dieser Methode wird in 5proz. Essigsäure bei etwa pH 4 gearbeitet.Es war deswegen zu erwarten,daß das Gleichgewicht Carbinolamin-Iminiumverbindung bei diesem pH weitgehend auf der Seite des Iminiumsalzes liegen und deshalb auch in geringerem Maße eine Lactambildung eintreten würde.



Tatsächlich konnte das Carbinolamin 38 hier isoliert werden. Es lieferte mit Perchlorsäure das Iminiumsalz 39. Daneben entstand jedoch auch wieder Lactam 37. Obwohl sich bei der Umsetzung die theoretisch berechnete Menge Quecksilber(I)-acetat bildete,waren die Ausbeuten nur unbefriedigend (26 % Carbinolamin und 12 % Lactam).Möglicherweise ist dies auf die Bildung C-merkurierter Produkte zurückzuführen. Auch erschwerte eine hartnäckige Emulsionsbildung das Aus-

---

44) N.J. LEONARD und S.P. HAUCK, J. Am. Chem. Soc. 79, 5279 (1957).

schütteln nach Alkalisieren des Ansatzes.Das gleiche gilt für den Versuch der Hg(II)-acetat-Dehydrierung des 5-Aminoderivates 4. Hier konnte trotz Abscheidung der theoretisch berechneten Menge Hg(I)-acetat nur 14 % Iminiumperchlorat isoliert werden.

Um eine höhere Ausbeute des 5-nitrosubstituierten Carbinolamins 38 zu erzielen wurde die Oxidation mit N-Bromsuccinimid versucht.

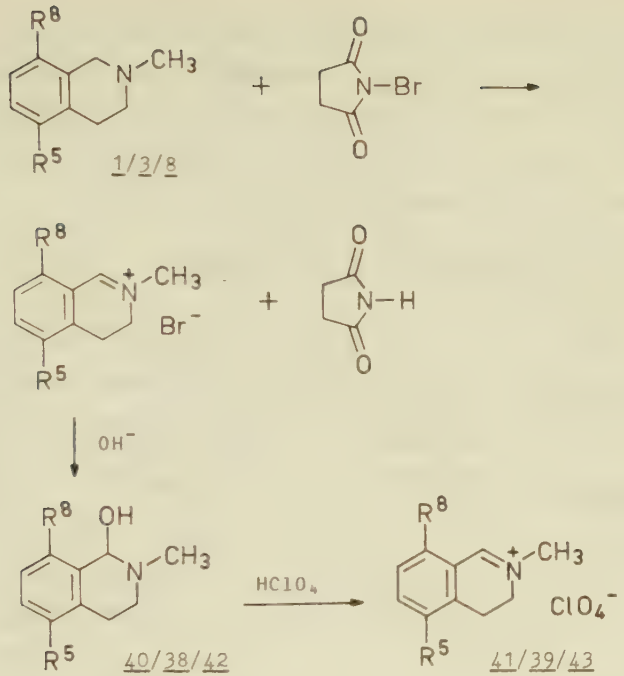
3.2.3 DEHYDRIERUNGEN MIT N-BROMSUCCINIMID (NBS)

Dieses Verfahren wurde erstmals von BEKE [15] zur Darstellung N-arylsubstituierter 3,4-Dihydroisochinoline angewandt. Nach DYKE und Mitarbeitern [45] kann das Lösungsmittel Bromoform durch Chloroform ersetzt werden.Im Normalfall gelingt die Reaktion mit einer äquimolaren Menge NBS.

Die Methode eignete sich zur Dehydrierung des N-Methyltetrahydroisochinolins 1, sowie der nitrosubstituierten Derivate 3 und 8. Zur quantitativen Umsetzung von 8 mußte die doppelt äquivalente Menge NBS eingesetzt werden.

---

45) M. SAINSBURY, D.W. BROWN, S.F. DYKE und G. HARDY, Tetrahedron 25, 1881 (1969).



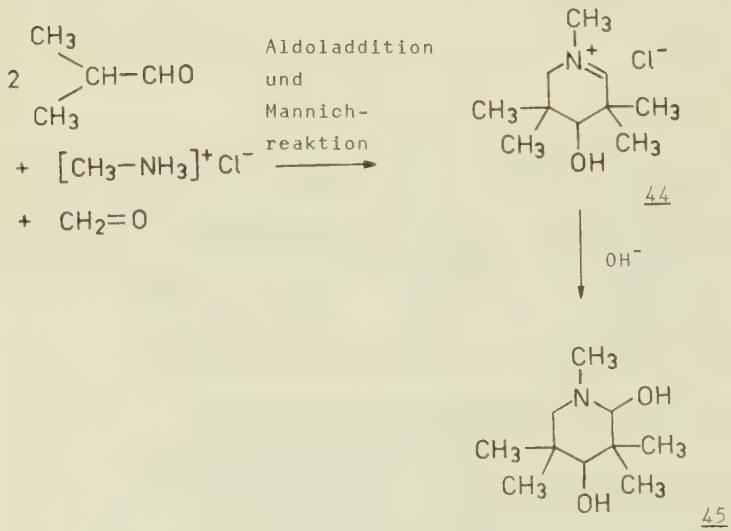
Ausgangssubstanz	Endprodukte (Ausbeute %) Carbinolamin oder Iminiumsalz	
1 R^5= R^8= H	40 (50 %)	41
3 R^5= NO_2; R^8= H	38 (43 %)	39
8 R^5= Br; R^8= NO_2	42 (38 %)	43

40 kann auch durch Dehydrierung mit Iod/Kaliumacetat [46] oder Quecksilber(II)-acetat [42] dargestellt werden, während mit Hg(II)-EDTA vorwiegend Lactam entsteht [42].

46) N.J. LEONARD und G.W. LEUBNER, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1963).

Zur Dehydrierung von Substanzen mit primärer aromatischer Aminogruppe war NBS nicht geeignet.Hierbei dominierten offensichtlich radikalische Nebenreaktionen am Aromaten und an der primären Aminogruppe,so daß die gewünschten Produkte nicht erhalten werden konnten.

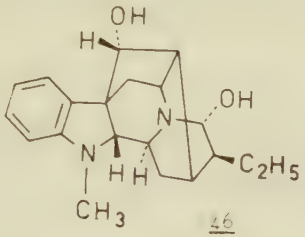
3.2.4 1,3,3,5,5-PENTAMETHYL-2,4-PIPERIDINDIOL



Die Darstellung von 44 gelingt in einem Schritt durch Umsetzung von Isobutyraldehyd,Methylammoniumchlorid und Paraformaldehyd.Beim Alkalisieren einer wäßrigen Lösung von 44 wird das Carbinolamin 45 erhalten,das als Diastereomerengemisch vorliegt [42)47)].

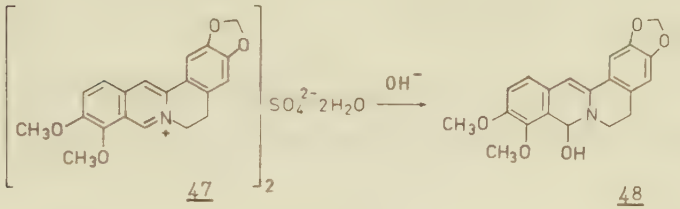
47) D. SCHNÄDELBACH, Dissertation FU Berlin 1974.

3.2.5 AJMALIN, BERBERINOL UND HYDRASTININ

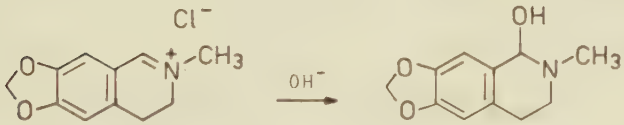


46

Ajmalin (46) ist als Solvat mit 1 Mol Wasser, Methanol oder Ethanol im Handel.Die lösungsmittelfreie Base kann daraus durch Trocknen bei 120-130°C i.Vak. erhalten werden.



47 48



49 50

Die Carbinolamine Berberinol (48) und Hydrastinin (50) wurden durch Alkalisieren der wäßrigen Lösungen der entsprechenden Iminiumsalze 47 [6] und 49 [48] erhalten.

---

48) Deutsches Arzneibuch, 6. Auflage 1926.

4 UMSETZUNG DER CARBINOLAMINE MIT NUCLEOPHILEN REAGENTIEN

4.1 BERBERINOL

4.1.1 DARSTELLUNG UND STRUKTUR DES REAKTIONSPRODUKTES VON BERBERINOL MIT HYDROXYLAMIN

GADAMER [6] hatte festgestellt,daß bei den üblichen Methoden der Oximdarstellung durch Umsetzung von Berberinol mit Hydroxylammoniumchlorid immer nur Berberiniumchlorid entstand. Deshalb setzte er freies Hydroxylamin mit Berberinol um. Das freie Hydroxylamin erhielt er aus dem Hydrochlorid auf zwei Wegen:

1) durch Verreiben mit (vermutlich wasserfreier) Soda in absolutem Ethanol,wobei die alkoholische Lösung nach Filtration direkt verwendet wurde.
2) nach BRÜHL [49] durch Freisetzung mit Natriummethylat in Methanol.Hier wurde das Hydroxylamin in fester Form gewonnen und eingesetzt.

Um bei der Umsetzung mit Berberinol zu reproduzierbaren Ergebnissen zu kommen,wurde das freie Hydroxylamin nach einer neueren Methode dargestellt [50].Danach erfolgt die Freiset-

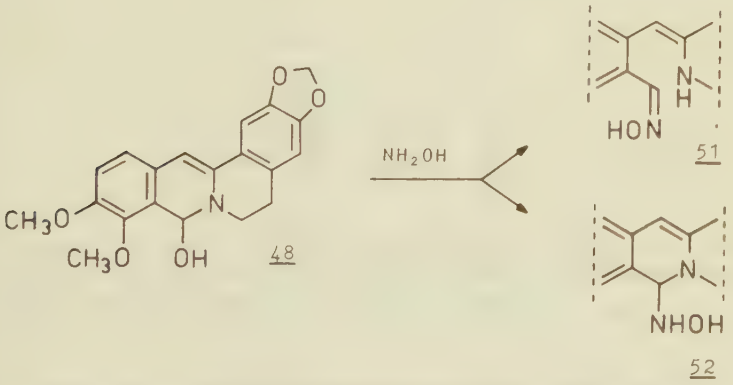
---

49) J.W. BRÜHL, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 2508 (1893).

50) G. BRAUER, Handbuch der präparativen anorg. Chemie Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1975, S.464.

zung mit Natriumethylat.Das Amin kann anschließend aus der ethanolischen Lösung ausgefroren werden,ohne daß destilliert werden muß.

Zur Umsetzung mit dem Carbinolamin wurde ein zehnfacher Überschuß von kristallinem Hydroxylamin in möglichst wenig absolutem Ethanol gelöst und mit einer Lösung von Berberinol in Ether vermischt.Wie von GADAMER beschrieben,entstand zunächst ein flockiger Niederschlag,der in der Lösung belassen wurde.Nach drei- bis viertägigem Stehen im Kühlschrank hatten sich an der Gefäßwand zitronengelbe Kristalle gebildet. Der Schmelzpunkt dieser Substanz stimmte mit den Angaben GADAMERS überein,ebenso die Elementaranalyse.Auch seine Beobachtungen hinsichtlich ihrer Instabilität konnten bestätigt werden.Die Verbindung ließ sich selbst unter schonenden Bedingungen aus apolaren und wasserfreien Lösungsmitteln nicht unzersetzt umkristallisieren.



Eine eindeutige Entscheidung zwischen den beiden theoretisch

möglichen Strukturen 51 und 52 konnte an Hand des ^{1}H-NMR-Spektrums getroffen werden.

Während sich die Substanz in CD_2Cl_2 bereits kurz nach dem Auflösen zu zersetzen begann,erwies sich eine Lösung in DMSO-d_6 als ausreichend stabil.Eine Oximstruktur konnte schon aufgrund der Tatsache ausgeschlossen werden,daß im Bereich von 7,2 - 8,6 ppm kein Signal für das Iminproton eines aromatischen Aldoxims registriert wird.

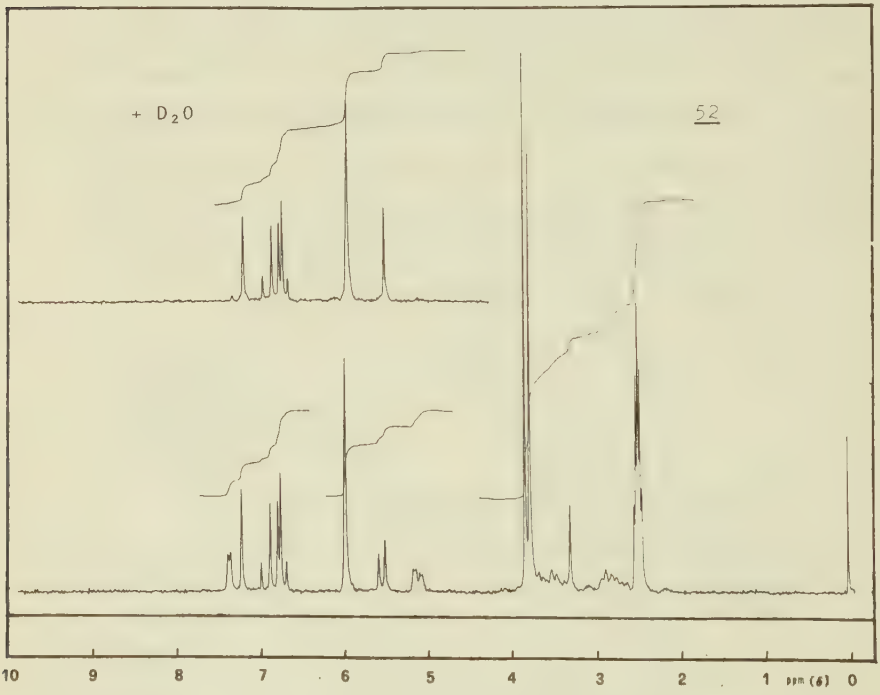
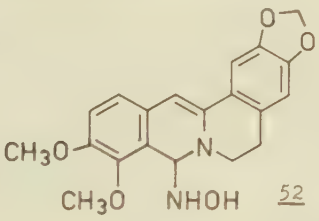


Abbildung 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von 52 in DMSO-d_6

Was im NMR-Spektrum zunächst auffällt,sind zwei austauschbare Protonen bei δ = 7,40 ppm und δ = 5,13 ppm, die miteinander koppeln.Das Proton bei δ = 5,13 ppm koppelt zusätzlich mit einem weiteren,nicht austauschbaren Proton bei δ = 5,55 ppm. Dadurch wird das Signal bei δ = 5,55 ppm zu einem Dublett von Dubletts aufgespalten.Die Kopplungskonstanten betragen 2,0 Hz für die beiden austauschbaren Protonen und $|J_{AB}|$ = 6,0 Hz für die Kopplung mit dem nicht austauschbaren Proton.Aus diesen Befunden geht hervor,daß es sich bei Verbindung 52 um ein Hydroxylaminderivat handeln muß,da nur hierbei eine Kopplung,sowohl zwischen C-H und N-H, als auch zwischen N-H und O-H möglich ist.Die übrigen Protonen können dann in gleicher Weise wie bei der Carbinolaminform des Berberins zugeordnet werden [12]. Verbindung 52 besitzt somit die folgende,ringgeschlossene Struktur:



52

N-(5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzo=dioxolo[5,6-a]chinolizin-8-yl)-hydroxylamin

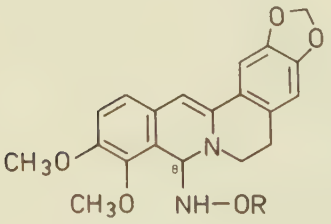
In Einklang mit der N-Hydroxyaminalstruktur steht auch die Beobachtung,daß 52 eine positive Reaktion mit Triphenyl-

tetrazoliumchlorid ergibt [51)52)], was bei Vorliegen einer Oximstruktur nicht möglich wäre.

Im EI-Massenspektrum zeigt 52 kein Molekülion. Der Peak mit der höchsten Massenzahl liegt bei m/e 366, entspricht also M-2. Auch die Aufnahme eines FD-Massenspektrums ergab kein M^+ oder MH^+-Signal, sondern nur $(M-n\cdot H_2)H^+$-Spitzen bei m/e 367, 365 und 363, was durch eine Disproportionierung zu erklären ist [*)], (s. Kap. 4.1.4 Massenspektrometrie).

4.1.2 UMSETZUNG MIT O-METHYL- UND O-TRITYLHYDROXYLAMIN

Mit den beiden O-substituierten Hydroxylaminen konnte Berberinol in ähnlicher Weise zur Reaktion gebracht werden wie mit Hydroxylamin selbst. Dabei wurden die Verbindungen 53 und 54 erhalten.



53	R = $-CH_3$
54	R = $-C(Ph)_3$

51) G.A. Snow, J. Chem. Soc. 1954, 2588.

52) M.A.T. Rogers, J. Chem. Soc. 1955, 796.

*) Für die Aufnahme eines FD-Massenspektrums danke ich Herrn Dr. Linscheid, Institut für Organische Chemie der Universität Köln.

Beide zeigen im ^{1}H-NMR-Spektrum Kopplungen zwischen dem Proton am Stickstoff und dem am C-Atom 8. Die Kopplungskonstanten der dadurch gebildeten AB-Systeme betragen $|J_{AB}|$= 7,2 Hz für 53 und $|J_{AB}|$= 7,6 Hz für 54. Demnach kommt auch diesen Derivaten ringgeschlossene Struktur zu.Eine Variation der Substituenten hat offensichtlich keinen nennenswerten Einfluß auf den Reaktionsverlauf.Aus den Ausbeuten können keine Rückschlüsse auf den tatsächlichen Grad der Umsetzung gezogen werden,da die Produkte aus den relativ stark verdünnten Lösungen nicht in jedem Fall quantitativ auskristallisiert sein dürften.Andererseits war es notwendig,so zu verfahren, um die nicht umkristallisierbaren Verbindungen in analysenreiner Form zu erhalten.

Im Massenspektrum zeigt 53 als einziges der dargestellten Derivate ein Molekülion.Bei 54 tritt m/e 351 als Bruchstück mit der höchsten Massenzahl auf,was durch Abspaltung des Triphenylmethoxyrestes erklärbar ist.

4.1.3 REAKTION MIT p-DIMETHYLAMINOANILIN UND N,N-DIMETHYLHYDRAZIN

Da GADAMER Berberinol nicht nur mit Hydroxylamin,sondern auch mit p-Dimethylaminoanilin umgesetzt hatte,wurde versucht,diese Reaktion ebenfalls nachzuvollziehen.GADAMER erwähnt von dem dabei erhaltenen Produkt nur den Schmelzpunkt (128°C),und einen Stickstoffwert der Elementaranalyse von 9,3 % (ber. Wert: 8,91 %).

Die Umsetzung gelang durch kurzes Erwärmen in Ether unter Anwendung eines Überschusses von p-Dimethylaminoanilin.Nach dem Einengen der Lösung kristallisierte eine grüngelbe Substanz (55) vom Schmp. 131°C, deren Elementaranalyse einen deutlich zu hoch liegenden Stickstoffwert von 10,04 % ergab.

Tabelle 4: Elementaranalysen von 55.

umkrist. aus :	enthält : (Summenformel)	Schmp.	% C	% H	% N
--	1/2 Mol p-Dimethylaminoanilin ($C_{32}H_{35}N_4O_4$)	131°C	Ber. 71,22	6,54	10,38
			Gef. 70,66	6,88	10,04
Ether	1/2 Mol Ether ($C_{30}H_{34}N_3O_{4,5}$)	109-110°C	Ber. 70,85	6,74	8,26
			Gef. 70,91	6,88	8,28
Benzol	kein Lösungsmittel ($C_{28}H_{29}N_3O_4$)	95°C	Ber. 71,32	6,20	8,91
			Gef. 71,49	6,31	8,59
Cyclohexan	1/2 Mol Cyclohexan ($C_{31}H_{35}N_3O_4$)	101-103°C	Ber. 72,49	6,87	8,18
			Gef. 72,31	6,98	7,87
Angaben von GADAMER [6]		128°C	Gef.		9,3

Es zeigte sich,daß 55 im Gegensatz zu den Berberinhydroxylaminderivaten unzersetzt umkristallisiert werden konnte. Aus Ether wurden fast farblose Nadeln vom Schmp. 109-110°C erhalten,deren Stickstoffwert aber nun zu niedrig lag.Eine Berechnung an Hand der Elementaranalyse ergab,daß die Substanz genau 1/2 Mol Diethylether enthielt,was auch das ^{1}H-NMR-Spektrum bestätigte.Der Ether war durch Trocknen im Vakuum nicht zu entfernen,obwohl die Temperatur bis knapp unterhalb des Schmelzpunktes gesteigert wurde.Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Benzol wurde schließlich die lösungsmittelfreie Substanz 55 erhalten,während sie aus Cyclohexan wieder mit 1/2 Mol Lösungsmittel kristallisierte. Möglicherweise spielt die räumliche Struktur des Lösungsmittels hierbei eine Rolle,da die gewinkelten Moleküle von Ether und Cyclohexan festgehalten werden,das planar gebaute Benzol dagegen nicht.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum der Substanz (Abb. s. nächste Seite) kann wie bei 53 und 54 eine Kopplung zwischen dem stickstoffgebundenen Proton (δ = 5,18 ppm) und dem C-8-Proton (δ = 6,18 ppm) beobachtet werden.Die Kopplungskonstante $|J_{AB}|$ beträgt 10,0 Hz. Im Aromatenbereich überlagert sich das AB-System der Protonen an C-11 und C-12 mit dem AA'BB'-System des p-Phenylendiaminsubstituenten.Die Kopplungskonstante für die beiden C-11- und C-12-Protonen ist 8,8 Hz. Der gleiche Wert wird auch für alle anderen dargestellten Derivate gefunden,soweit bei ihnen eine Kopplung zwischen

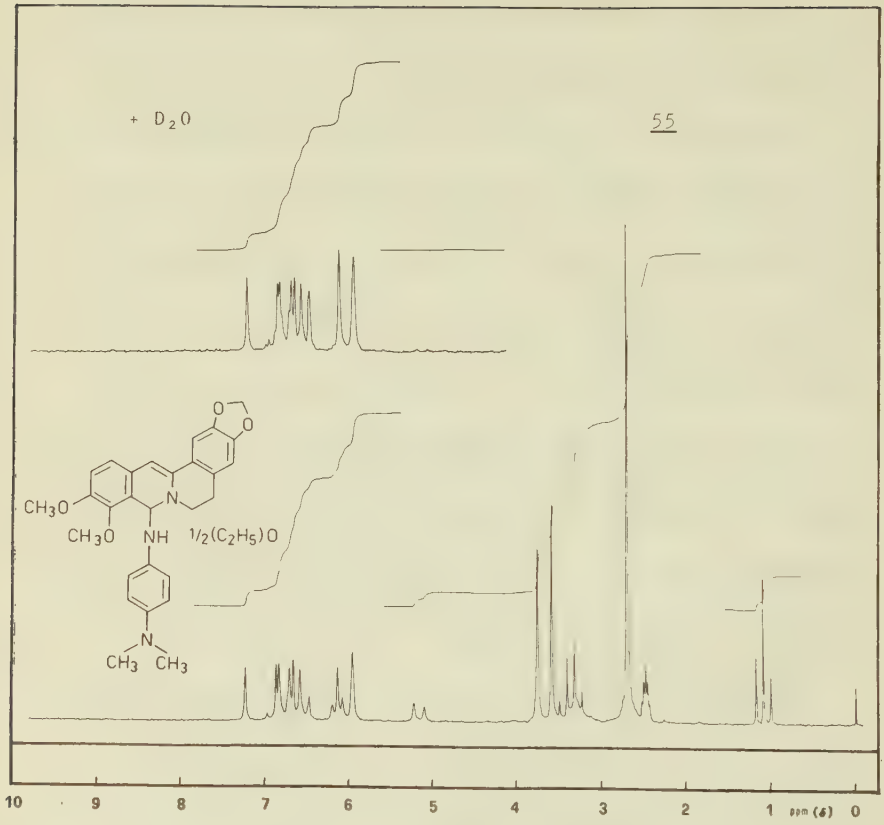
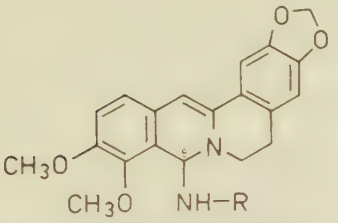


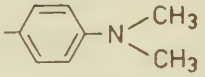
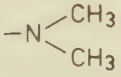
Abbildung 2: ^{1}H-NMR-Spektrum von 55 in DMSO-d_6

diesen beiden Protonen auftritt.Durch D_2O-Austausch kommt das zum Singulett vereinfachte Signal des C-8-Protons auf das des C-13-Protons zu liegen.

Aus den NMR-spektroskopischen Daten ergibt sich für die p-Dimethylaminoanilinverbindung 55 ebenso wie für das

analog mit N,N-Dimethylhydrazin dargestellte Derivat 56 eine ringgeschlossene Struktur.



55	R = 
56	R = 

Bei 56 tritt das C-8-Proton in CD_2Cl_2 bei δ = 5,61 ppm in Resonanz.

Im IR-Spektrum wird die NH-Valenzschwingung von 55 bei 3390 cm^{-1} registriert, die von 56 bei 3200 cm^{-1}.

Das Massenspektrum weist für beide Verbindungen kein Molekülion auf, sondern m/e 351 als Peak mit der höchsten Massenzahl.

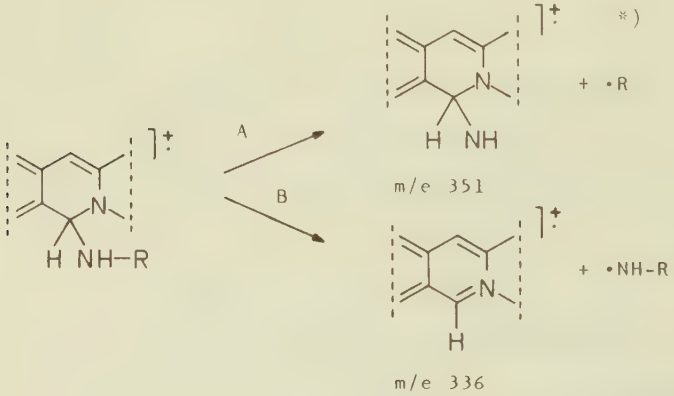
4.1.4 MASSENSPEKTROMETRIE

Tabelle 5:

Verbdg.	Molpeak m/e	Basispeak m/e	Peak der höchsten MZ
52	(368, fehlt)	337	366
53	382	336	382
54	(610, fehlt)	165	351
55	(471, fehlt)	136	351
56	(395, fehlt)	60	351
59	(453, fehlt)	336	418

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich zeigen die dargestellten 8-substituierten Berberinderivate kein einheitliches massenspektroskopisches Verhalten.

Nur beim O-Methylhydroxylaminderivat 53 wird ein Molekülion beobachtet.Als Peak der höchsten Massenzahl wird für 52 $(M-H_2)^{+\cdot}$ bei m/e 366 registriert.Für das 8-Trichlormethylderivat 59 (s. Kap. 4.1.5) findet man m/e 418, also $(M-Cl\cdot)^+$.Bei 53, 54, 55 und 56 verläuft der erste Fragmentierungsschritt auf folgenden beiden Wegen:



*) Die für das Kation der MZ 351 abgebildete Struktur stellt lediglich eine formale Angabe dar.Wahrscheinlich dürfte dieses Bruchstück in der entsprechenden tautomeren Form eines Amidiniumkations vorliegen.

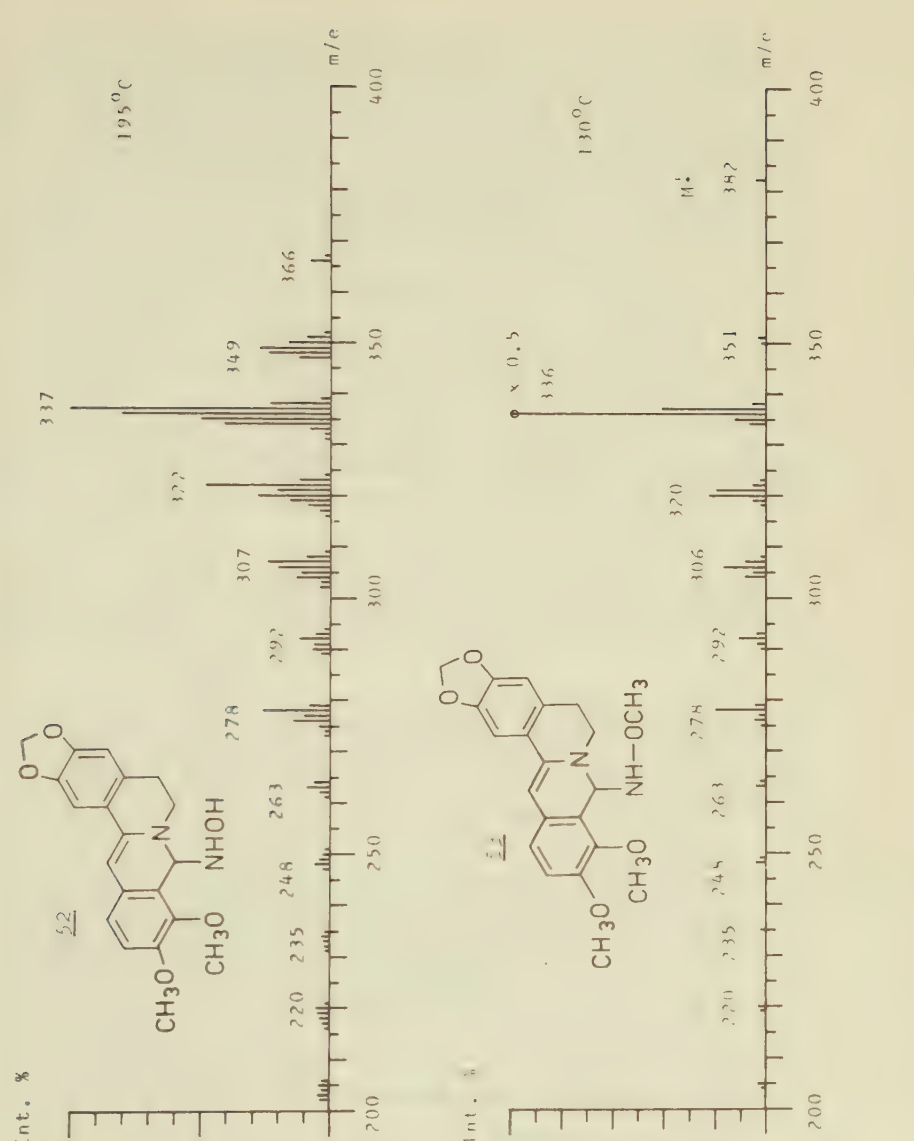


Abb. 3: Massenspektren von 52 und 53 im Bereich m/e > 200.

Den Basispeak bildet bei 53 und 59 das Berberiniumkation mit m/e 336. Für 54 wird m/e 165, ein Bruchstück des Triphenylmethylkations, als intensivste Spitze registriert. Bei 55 und 56 findet man p-Dimethylaminoanilin (m/e 136) bzw. N,N-Dimethylhydrazin (m/e 60) als Basispeaks.

Eine Ausnahme bildet Verbindung 52. Hier wird das Dihydroberberinkation m/e 337 als größter Peak registriert. Bei einem Vergleich der Intensitäten von m/e 337 fällt auf,daß m/e 337 auch bei anderen Derivaten intensiver ist, als für einen Isotopenpeak berechnet.Nur bei 53 und 59 stimmt das Verhältnis mit dem berechneten Wert von 0,23 überein.

Tabelle 6: Intensitäten von m/e 337 bezogen auf m/e 336 mit 1,0.

Verbindung	52	53	54	55	56	59
Int. m/e 337	1,25	0,21	0,52	0,84	0,44	0,23
Probentemp. °C	195	130	170	180	100	150

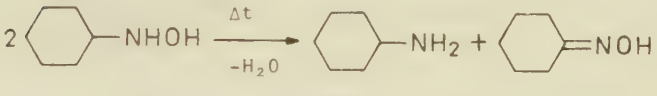
m/e 337 kann jedoch nicht durch einfache Fragmentierung aus einem größeren Bruchstück entstanden sein.Vielmehr ist folgende Erklärung für das Auftreten dieses Peaks möglich:

Aufgrund der starken Ähnlichkeit des Massenspektrums von 52 mit dem von Berberinol,das ebenfalls kein Molekülion liefert, sondern thermisch disproportioniert [53],

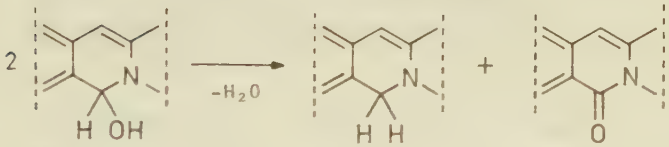
53) G. Habermehl, J. Schunck und G. Schaden, Justus Liebigs Ann. Chem. 742, 138 (1970).

liegt es nahe,auch für 52 eine solche Reaktion anzunehmen. Dazu kommt,daß Hydroxylamin selbst,aber auch dessen Derivate,z.B. Cyclohexylhydroxylamin [54] zur Disproportionierung fähig sind.Allerdings handelt es sich dabei um chemische Reaktionen und nicht um Vorgänge,die im Massenspektrometer beobachtet wurden.

1) $3\ NH_2OH \xrightarrow{\Delta t} NH_3 + N_2 + 3\ H_2O$

2) 

Amin Oxim

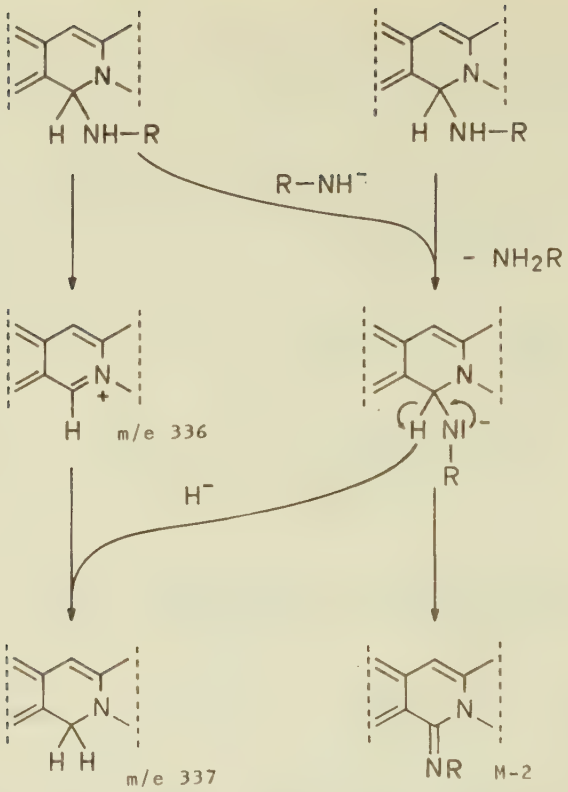
3) 

48 (337) (351)

Die Fragmente im MS lassen darauf schließen,daß 52 nicht analog Cyclohexylhydroxylamin zum entsprechenden Amin (bzw. Aminal),sondern wie Berberinol (48) zur Dihydroverbindung reagiert.Für diese Disproportionierung kann folgender Mechanismus formuliert werden:

---

54) Bayer AG (Erf. G. v. Schuckmann), D.B.P. 939810 (1956) C.A. 52, 14673a (1958).



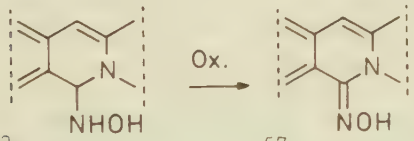
Die Elementarzusammensetzung der Fragmente M-2 (m/e 366) und m/e 337 konnte für 52 (R = OH) durch eine Hochauflösung dieser Peaks gesichert werden *).Als Nebenreaktion dürfte diese Disproportionierung in ähnlicher Weise auch bei 54, 55 und 56 ablaufen,da hier ebenfalls m/e 337 sowie (NH_2-R)-Bruchstücke gefunden werden.Allerdings treten dabei keine (M-2)-Bruchstücke auf.

*) Herrn Dr. C. Wünsche, Bayer AG Wuppertal danke ich für die Aufnahme des hochaufgelösten Massenspektrums.

Der weitere Zerfall der Bruchstücke m/e 336 und m/e 337 erfolgt vorwiegend durch zweimalige Abspaltung von $\cdot CH_3$ unter Bildung eines kondensierten Chinons,das seinerseits in der Lage ist zweimal hintereinander CO abzuspalten [55].

Die verbleibenden Fragmente weisen offensichtlich eine hohe Stabilität auf,da im Bereich unter m/e 200 kaum noch Bruchstücke des Berberinskeletts von hoher Intensität registriert werden,sondern nur solche der C-8-Substituenten.Bei höherer Probentemperatur kommt es zum Auftreten doppelt geladener Ionen wie z.B. 336^{++} bei m/e 168 oder 306^{++} bei m/e 153.

4.1.5 VERSUCHE ZUR OXIDATION UND ACETYLIERUNG DES BERBERINHYDROXYLAMINDERIVATES 52



52 57 (366)

Die Oxidationsversuche wurden in der Absicht unternommen, das für das Massenspektrum von 52 postulierte Amidoxim 57 mit der MZ 366 auf chemischem Wege zu erhalten.

Darüber hinaus sollte durch Acetylierung von 52 eine zusätzliche Bestätigung der N-Hydroxyaminalstruktur erbracht werden.

---

55) G. SPITELLER, Massenspektroskopische Strukturanalyse org. Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 166.

Wegen der Instabilität von 52 wurde in möglichst apolaren Lösungsmitteln gearbeitet und die Einwirkung von Säuren vermieden.

Tabelle 7: Übersicht über die Umsetzungen mit 52.

Oxidationsmittel	Lösungsmittel	Lit.)	isoliertes Produkt
aktives Mangandioxid	CH_2Cl_2	56)	58 (Oxyberberin)
gelbes Quecksilberoxid	$CHCl_3$	57)	59 (Chloroformberberin)
gelbes Quecksilberoxid	CH_2Cl_2	57)	Berberiniumnitrit
Pyridiniumdichromat (PDC)	CH_2Cl_2	58)	Berberiniumnitrit
Triphenylcarbeniumtetrafluoroborat (Hydridabstraktor)	CH_2Cl_2	59)	Berberiniumtrifluoracetat
Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)	DMSO/ Benzol	60)	Berberiniumchlorid
Benzochinon	Benzol	61)	Berberiniumnitrit

56) O. Meth-Cohn und H. Suschitzky, Chem. Ind. 1969, 443.

57) J. Thesing und W. Sirrenberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 92, 1755 (1959).

58) E.J. Corey und G. Schmidt, Tetrahedron Lett. 1979, 399.

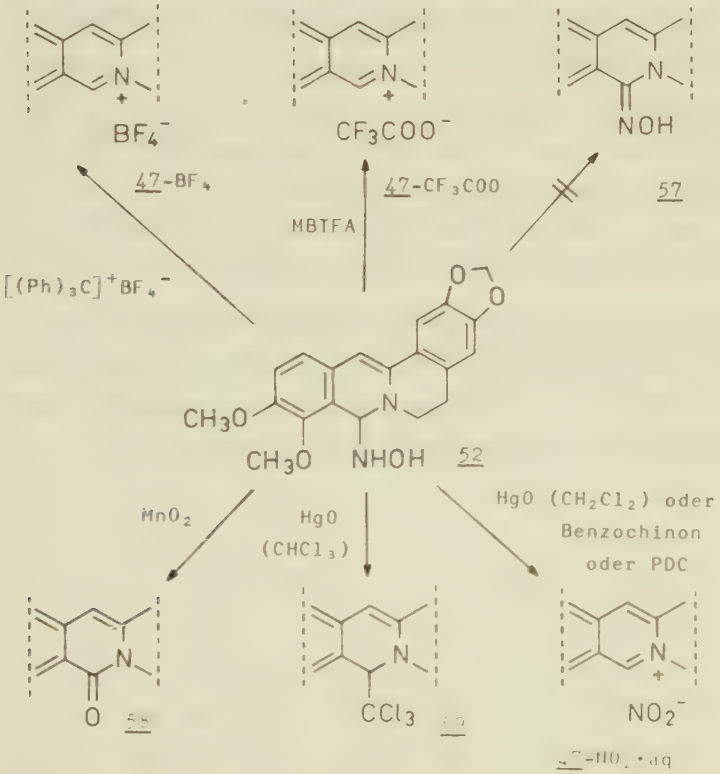
59) R. Damico und C.D. Broaddus, J. Org. Chem. 31, 1607 (1966).

60) A.H. Fenselau, E.H. Hamamura und J.G. Moffatt, J. Org. Chem. 35, 3546 (1970).

61) L.W. Kissinger und H.E. Ungnade, J. Org. Chem. 25, 1471(1960).

Fortsetzung Tabelle 7:

Acetylierungs-mittel	Lösungs-mittel	Lit.)	isoliertes Produkt
Acetanhydrid	Pyridin	–	evtl. Berberiniumacetat
N-Methyl-bis(trifluoracetamid) (MBTFA)	Pyridin	62)	Berberinium-trifluoracetat



62) M. DONIKE, J. Chromatogr. 78, 273 (1973).

Es zeigte sich,daß in keinem Fall das gewünschte Produkt (57) entstand.Mit Mangandioxid wurde Oxyberberin (58) erhalten und mit gelbem HgO in $CHCl_3$ Chloroformberberin (59) [63)64)]. In allen anderen Fällen kam es zur Abspaltung der Hydroxyaminogruppe unter Bildung entsprechender quartärer Berberiniumsalze.

Dabei lieferten drei verschiedene Oxidationsmethoden das gleiche Produkt,nämlich Berberiniumnitrit.Die Darstellung der entsprechenden Vergleichssubstanz auf anderem Wege ergab,daß dieses Salz nicht der berechneten Elementarzusammensetzung entsprach.Jedoch stimmten die gefundenen Prozentwerte mit denen der aus den Oxidationsansätzen isolierten Produkte überein (s. Tabelle 8).

Der Versuch zur Acetylierung von 52 mit MBTFA führte unter Abspaltung des Hydroxyaminorestes zu Berberiniumtrifluoracetat.Das mit Acetanhydrid erhaltene Produkt wies ebenfalls Salzcharakter auf.Obwohl dessen Struktur nicht mit Sicherheit zu ermitteln war,konnte ausgeschlossen werden,daß es sich um ein Acetylderivat von 52 handelt.

---

63) E. SCHMIDT, Arch. Pharm. (Weinheim) 225, 141 (1887).

64) G.A. MIANA, Phytochemistry 12, 1882 (1973).

Tabelle 8: Vergleich der Elementaranalysen und Schmelzpunkte von Berberiniumnitrat, Berberiniumnitrit und den mit PDC sowie Benzochinon aus 52 erhaltenen Oxidationsprodukten.

Verbindung	Schmp.		C	H	N
Berberiniumnitrat (Vergleichssubst.)	255°C	Ber.	60,30	4,55	7,03
		Gef.	60,16	4,51	7,03
Berberiniumnitrit (Vergleichssubst.)	188-189°C	Ber.	62,93	4,75	7,34
		Gef.	59,16	4,75	6,25
Produkt der PDC-Oxidation	195°C	Gef.	59,71	4,40	6,66
Produkt der Benzochinonoxidation	192-193°C	Gef.	59,33	4,36	6,60
Berberiniumnitrit ·1,25 Mol H_2O	-	Ber.	59,33	4,98	6,92

Eine Bestätigung der Struktur von 52 konnte somit auf chemischem Wege weder durch Oxidation noch durch Acetylierung erbracht werden. Aus Literaturangaben [65] geht zwar hervor, daß Verbindungen mit Amidoximstruktur bekannt und auch relativ beständig sind, jedoch wurde eine Synthese auf dem Wege der Oxidation eines N-Hydroxyaminals bisher nicht beschrieben. Daß bei 52 die Abspaltung des des Hydroxyaminorestes in allen Fällen die bevorzugte Reaktion war, dürfte mit der hohen Rearomatisierungstendenz des Berberiniumkations zusammenhängen.

65) F. Elov und W. Lenaers, Chem. Rev. 62, 155 (1962).

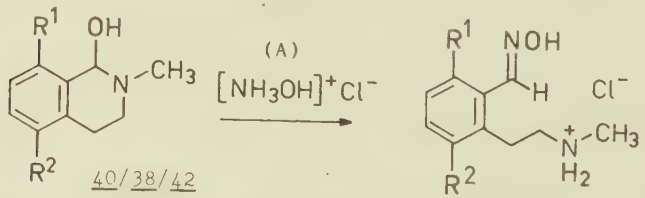
4.2 Reaktionen mit Hydroxylammoniumchlorid

Das bei Berberinol angewandte Verfahren der Umsetzung eines Carbinolamins mit freiem Hydroxylamin stellt eine Ausnahme dar und wurde bisher auch nur in diesem speziellen Fall benutzt.

Die nach der Literatur übliche Methode besteht darin, das Carbinolamin in abs. Ethanol mit Hydroxylammoniumchlorid zu erhitzen.Dieses Verfahren wird im folgenden als "Methode A" bezeichnet.

Daneben fand Grimm [3], daß es auch möglich ist,von den entsprechenden Iminiumsalzen auszugehen.Die Reaktion wird dann in 50proz. Essigsäure unter Zusatz von Natriumacetat durchgeführt [3)66)].Für Umsetzungen auf diesem Weg soll die Bezeichnung "Methode B" verwendet werden.

4.2.1 Umsetzung von 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolol und dessen 5-Nitro- und 5-Brom-8-nitroderivate

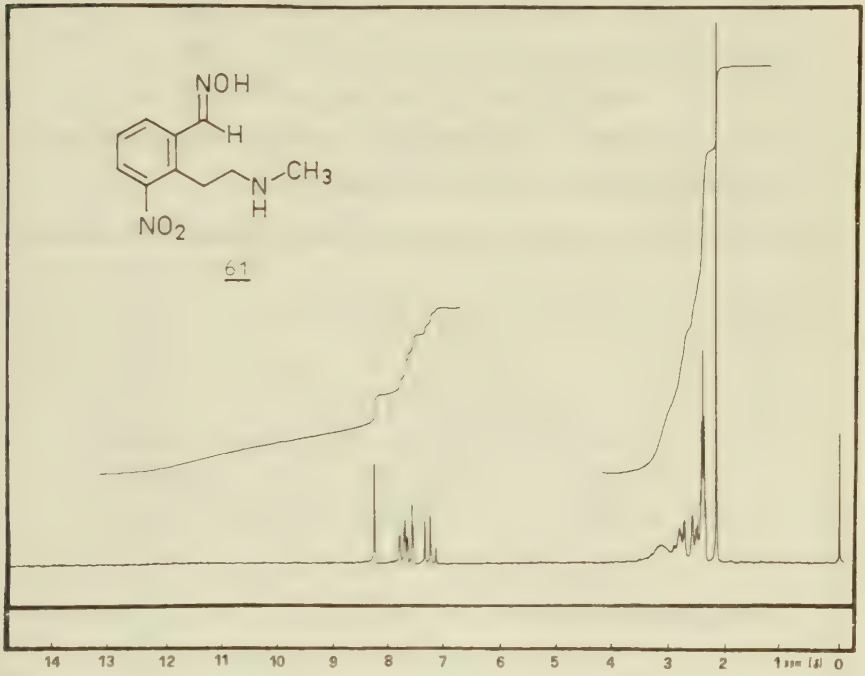


40/38/42 60/61/62

R^1	R^2	Carbinolamin	Oxim
H	H	40	60
H	NO_2	38	61
NO_2	Br	42	62

66) G. Wittig und F. Bangert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 2627 (1925).

Die Umsetzung der Carbinolamine 40, 38 und 42 nach Methode A führte zu den Aminhydrochloriden der Oxime 60 - 62.



61

Abbildung 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von 61 in DMSO-d_6 sofort nach dem Auflösen der Substanz.

Wie aus den ^{1}H-NMR-Spektren hervorgeht, liegen auch die entsprechenden freien Basen als Oxime vor. Während 62 als Gemisch der E- und Z-Isomere anfiel, wurde bei 60 und 61 jeweils nur ein Isomer isoliert. Aufgrund der Lage des Aldiminprotons um 8,5 ppm muß es sich bei den Oximen 60 und 61 um E-Isomere

handeln.Dies geht aus Vergleichsspektren von aromatischen Aldoximen hervor,nach denen bei Z-Oximen das Signal des Aldiminprotons im Bereich der aromatischen Protonen erscheint,während es bei E-Oximen deutlich abgehoben bei tieferem Feld registriert wird [67].

Die Oximbasen 61 und 62 sind offensichtlich nur in festem Zustand stabil.In Lösung erleiden sie Veränderungen, die im NMR-Spektrum beobachtet werden können.

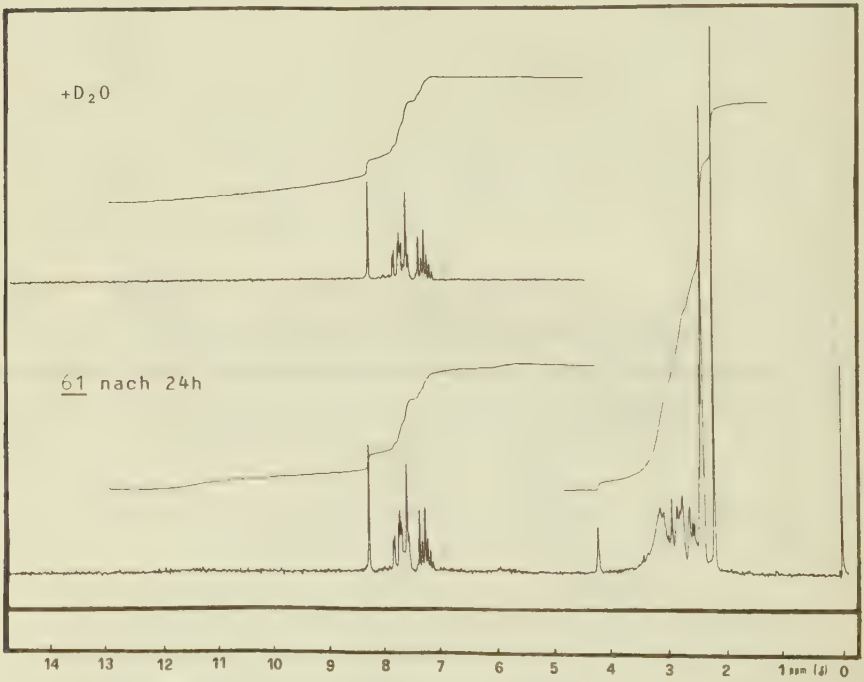
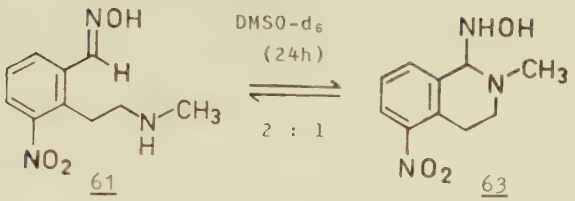


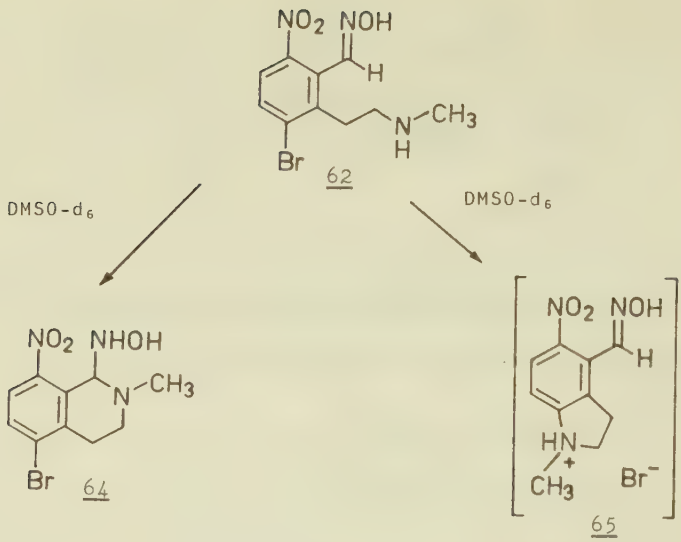
Abbildung 5: ^{1}H-NMR-Spektrum von 61 in DMSO-d_6 nach 24h.

67) J. SCHNEKENBURGER, Fresenius' Z. Anal. Chem. 263, 23 (1973).



Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 61 in DMSO-d_6 (s. Abbildungen 4 und 5) zeigt,daß sich innerhalb von 24h ein Gleichgewicht zwischen offener und geschlossener Form 63 im Verhältnis 2:1 einstellt.

Die Veränderung des Spektrums ist bereits nach 1h deutlich zu erkennen.Auffällig ist das Auftauchen eines neuen Signals bei δ = 4,37 ppm für das Proton am C-1 des Hydroxylaminderivates 63. Wie aus der Integration ersichtlich, nimmt gleichzeitig die Fläche des Aldiminprotonensignals von 61 ab.Dazu erscheint ein zweites Signal für die Protonen der >N-CH_3-Gruppe,das dem DMSO-Signal aufgesetzt ist.Auch der Bereich der aromatischen und der austauschbaren Protonen weist entsprechende Veränderungen auf.



Ein Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren von 62, die sofort nach dem Auflösen der Substanz und nach 45 Min aufgenommen wurden, zeigt folgende Unterschiede:

	sofort nach dem Auflösen	nach 45 Min	
>N-CH$_3$	2,30 s	2,90 s	2,48 s
-CH=N-	8,44 s	8,47 s	8,41 s
neu auftretende Signale		6,47 (d, J = 11,6 Hz)	
		5,04 s	
		3,62 (t, J = 10 Hz)	

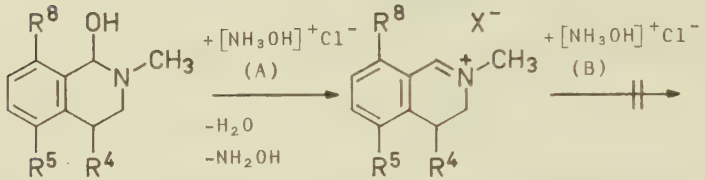
(Angaben in δ/ppm)

Aus dem Signal bei δ = 5,04 ppm kann geschlossen werden, daß in geringem Umfang Cyclisierung zum Hydroxylaminderivat 64 eingetreten ist (nach der Integration ca. 15 %). Das Verschwinden des Signals der N-Methylgruppe vom ursprünglichen Resonanzort bei δ = 2,30 ppm deutet auf eine vollständige Umlagerung des Moleküls hin.Davon ist jedoch das Aldiminproton praktisch nicht betroffen,denn das entsprechende Signal wird lediglich in zwei Singuletts aufgespalten,was auf das Entstehen von Rotameren hindeutet. Eine Erklärung für die Wanderung des Methylgruppensignals könnte die Bildung von 65 liefern.Es gelang jedoch nicht, diese Reaktion präparativ nachzuvollziehen und die Verbindung zu isolieren.Das Auftauchen eines Dubletts bei δ = 6,47 ppm weist auf die Anwesenheit eines weiteren Zersetzungsproduktes unbekannter Struktur hin.

Die Instabilität der Oximbase 62 in Lösung wird auch dadurch bestätigt,daß es nicht gelang,sie durch Ausschütteln aus der alkalischen wäßrigen Lösung des Hydrochlorids 62-HCl zu erhalten.Sie wurde daher mit freiem Hydroxylamin nach Methode C aus dem Carbinolamin dargestellt (s. Kap. 4.3).

Die Aminhydrochloride der Oxime 61 und 62 zeigten im Gegensatz zu den Basen in Lösung keinerlei Veränderung.

4.2.2 VERHALTEN DER IN 5- UND 8-STELLUNG AMINO- BZW. AMIDOSUBSTITUIERTEN MODELLSUBSTANZEN



13/14/33 15-X/16-X/36-X

X^- = Cl^- für die Produkte aus Reaktion A

= ClO_4^- für die Ausgangssubstanzen von Reaktion B

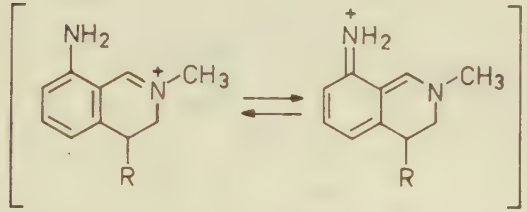
R^4	R^5	R^8	Carbinolamin (Rohprodukt)	Endprodukt (Iminiumsalz)
H	H	$-NH_2$	13	15-Cl
-Ph	H	$-NH_2$	14	16-Cl
H	$-NH_2$	H	33	36-Cl

Da die Carbinolamine der aminosubstituierten Tetrahydroisochinoline nicht rein isoliert werden konnten,wurden die bei den entsprechenden Dehydrierungen anfallenden Rohprodukte eingesetzt und nach Methode A mit Hydroxylammoniumchlorid behandelt.Dabei entstanden weder Oxime noch Hydroxylaminderivate,sondern lediglich die zugehörigen Iminiumsalze.

Auch eine Umsetzung der Iminiumperchlorate nach Methode B gelang nicht,da diese nicht reagierten,bzw. sich teilweise zersetzten.

Die Bildung der Iminiumsalze aus den Carbinolaminen 13, 14 und 33 nach Methode A zeigt,daß Hydroxylammoniumchlorid gegenüber den aminosubstituierten Modellsubstanzen als Säure und nicht als Nucleophil wirkte.Dieses Verhalten deutet darauf hin,daß die Iminiumsalze dieser Verbindungen sehr stabil sein müssen,bzw. daß das Gleichgewicht Carbinolamin-Iminiumverbindung auf der Seite der Iminiumform liegt.

Im Falle der Salze 15-X und 16-X könnte das auf eine Mesomeriestabilisierung durch die vinyloge bzw. phenyloge Amidiniumsalz-Partialstruktur zurückgeführt werden:

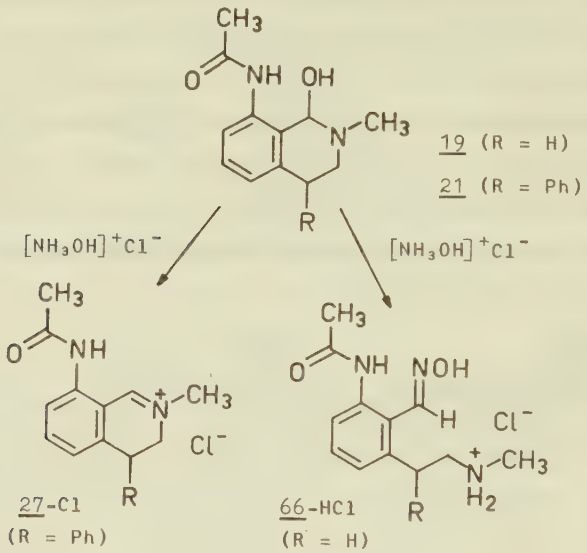


15	R = H
16	R = Ph

Eine ähnliche Stabilisierung ist jedoch bei Salz 33-X unwahrscheinlich,da sich hier die Aminogruppe in Position 5 befindet,so daß eine entsprechende Mesomerie nicht formuliert werden kann.

Um weitere Informationen darüber zu erhalten,inwieweit die vinyloge Amidiniumstruktur von 15 und 16 eine Rolle bei der Stabilisierung der Iminiumform spielt,wurden die entsprechenden,an der 8-Aminogruppe acetylierten Derivate untersucht.Durch die Acetylierung sollte bei diesen die Mesomeriestabilisierung des Kations weniger ausgeprägt sein.

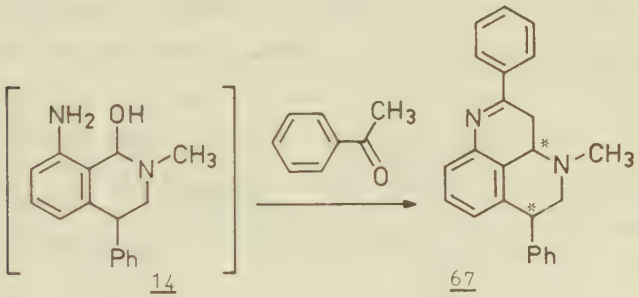
Es zeigte sich aber,daß die beiden Amide 19 und 21 ein unterschiedliches Verhalten gegenüber Hydroxylammoniumchlorid aufwiesen:



Während aus der in 4-Stellung unsubstituierten Verbindung 19 ein Oxim (66-HCl) entstand,reagierte das 4-Phenylderivat 21 zum Iminiumsalz 27-Cl. Nur 19 verhielt sich demnach entsprechend den theoretischen Überlegungen,während bei 21 dagegen der 4-Phenylrest anscheinend einen stabilisierenden Einfluß auf die Iminiumform ausübt.

4.3 Reaktion des 8-Amino-4-phenylderivates mit Acetophenon

Nachdem die aminosubstituierten Carbinolamine nicht mit dem "N-Nucleophil" Hydroxylammoniumchlorid zu Oximen oder Hydroxylaminderivaten reagierten,sollte geprüft werden, ob eine Umsetzung mit einem C-Nucleophil möglich war.Dazu wurde 14 nach dem,für Hydrastinin beschriebenen Verfahren [68] mit Acetophenon behandelt:



14 67

Es zeigte sich,daß die erwartete Reaktion in Position 1 des Isochinolinringes eintrat und daß zusätzlich eine Cyclisierung unter Beteiligung der aromatischen Aminogruppe stattfand.Das Produkt 67 fiel laut ^{1}H-NMR-Spektrum als Gemisch der Diastereomerenpaare an.

Damit war erwiesen,daß 14 mit einem Nucleophil umgesetzt werden konnte und es erschien nicht plausibel,warum eine Reaktion mit Hydroxylamin nicht möglich sein sollte. Auch die Dimerisierung von 14 zu 18 kann als Beispiel ange-

68) C. Liebermann und F. Kropf, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 211 (1905).

sehen werden,wobei in diesem Fall die primäre aromatische Aminogruppe als nucleophile Funktion fungiert.

All dies deutete darauf hin,daß eine Umsetzung der aminosubstituierten Modellsubstanzen mit Hydroxylammoniumchlorid möglicherweise nicht grundsätzlich ausgeschlossen war,sondern daß vielleicht nur die Reaktionsbedingungen nicht geeignet gewählt sein könnten.Es wurde daher für diese Substanzen ein Verfahren versucht,das nach der Literatur [6] auch bei Berberinol zur Bildung eines "Oxims" geführt hatte,nämlich die Umsetzung der Carbinolamine mit freiem Hydroxylamin anstelle von Hydroxylammoniumchlorid (Methode C).Die Entstehung von Iminiumsalzen sollte unter diesen Bedingungen ausgeschlossen sein.

4.4 Reaktionen mit freiem Hydroxylamin

Zunächst wurde an Hydrastinin (49) als "Bezugssubstanz" geprüft,ob die Umsetzung mit freiem Hydroxylamin wie die beiden anderen Methoden A und B zum Oxim führte.

Schmelzpunkt und ^{1}H-NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes 68 bestätigten,daß dies zutraf.Daraufhin wurden auch alle anderen,in Tabelle 9 aufgeführten Carbinolamine,bzw. deren Rohprodukte nach Methode C mit Hydroxylamin umgesetzt.In allen Fällen entstanden dabei unter Ringöffnung Oxime:

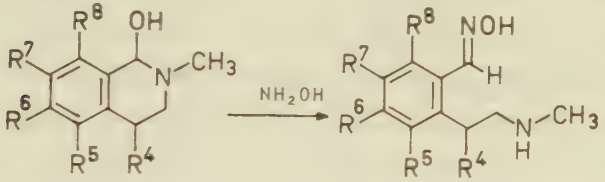
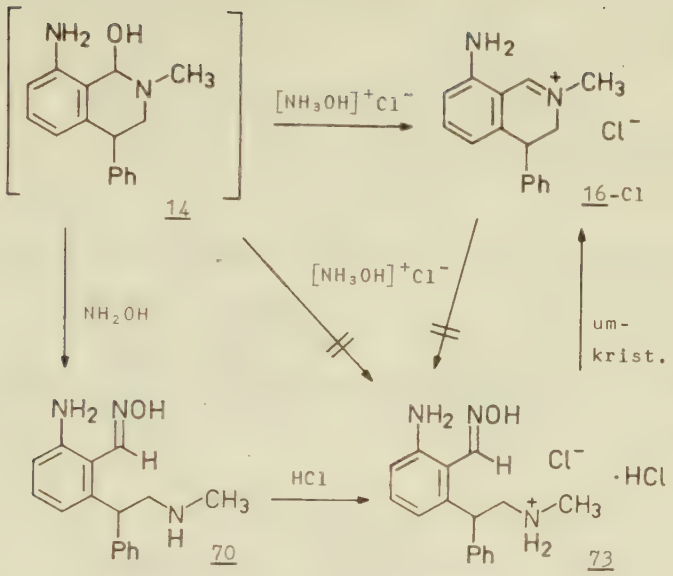


Tabelle 9:

R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	Ausgangssubst. Carbinolamin	Endprodukt Oxim
H	H	O-CH_2-O		H	49	68
H	H	H	H	NH_2	13 (Rohprodukt)	69
Ph	H	H	H	NH_2	14 (")	70
H	NH_2	H	H	H	33 (")	71
H	H	H	H	NH-Ac	19 (")	66
Ph	H	H	H	NH-Ac	21 (")	72
H	Br	H	H	NO_2	42	62

Die Reaktion fand auch bei den Verbindungen statt,die mit Hydroxylammoniumchlorid kein Oxim,sondern das Iminiumsalz ergaben.Dies bestätigte die Annahme,daß die Bildung von Iminiumsalzen auf die Anwesenheit der Kationsäure NH_3OH^+ zurückzuführen ist.Allerdings konnte das nicht allein der Grund für dieses Verhalten sein,da aus anderen Carbinolaminen unter gleichen Bedingungen kein Iminiumsalz entstand. Vielmehr scheint auch die Lage des Gleichgewichtes Carbinolamin - Iminiumverbindung eine entscheidende Bedeutung für den Verlauf der Reaktion zu haben.Je stabiler das Carbinolamin ist,umso leichter erfolgt offensichtlich die Reaktion zum Oxim.Dies gilt aber nur in Gegenwart der Kationsäure NH_3OH^+. Mit freiem Hydroxylamin findet eine Umsetzung auch dann statt,wenn das Carbinolamin weniger stabil ist.Es besteht daher auch die Möglichkeit,daß das als Produkt entstehende Oxim-Amin stabiler ist als das Oxim-Aminsalz.

Aus diesem Grund wurde am Beispiel von Carbinolamin 14 versucht,aus dem,mit freiem Hydroxylamin dargestellten Oxim-Amin 70 das Hydrochlorid durch Einleiten von HCl in eine Lösung der Base in trockenem Chloroform/Ether zu erhalten.

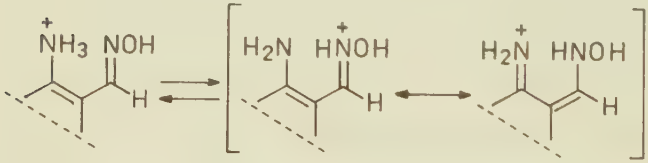


Dabei wurde ein schwach gelb gefärbtes Produkt erhalten, das stark hygroskopisch war.Eine Elemtaranalyse der Substanz vor dem Umkristallisieren ergab,daß es sich um ein Dihydrochlorid des Oxim-Amins 70 handeln mußte,das 1 Mol Wasser enthielt.Beim Umkristallisieren aus abs. Ethanol trat Zersetzung ein und als Produkt konnte nur das Iminiumsalz 16-Cl isoliert werden.Ein ^{1}H-NMR-Spektrum der Substanz in DMSO-d_6 vor dem Umkristallisieren zeigte,daß ein Gemisch von Dihydrochlorid und Monohydrochlorid des Amin-Oxims vorlag,daß aber auch zum Teil bereits Zersetzung zum Iminiumsalz eingetreten war.

Dies ging vor allem aus folgenden charakteristischen Signalen hervor:

9,92 ppm	-C<u>H</u>=N-OH	Dihydrochlorid des Oxim-Amins
8,60 ppm	-C<u>H</u>=N-OH	Oxim-Amin
3,62 ppm	$=\overset{+}{\underset{\vert}{N}}-CH_3$	Iminiumsalz

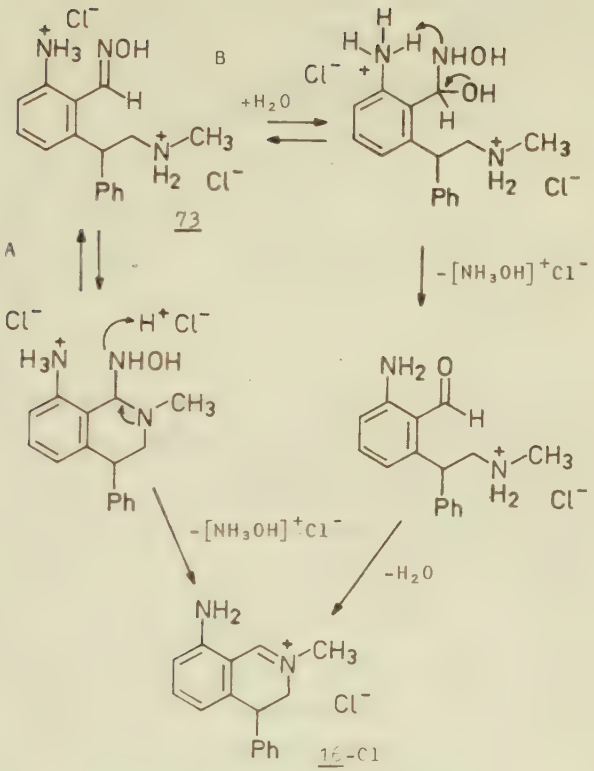
Das Signal bei 9,92 ppm kann dem Aldiminproton des Oxim-Amin-dihydrochlorids zugeordnet werden, wobei die Zweitprotonierung an der aromatischen Aminogruppe oder - aufgrund der vinylogen Amidinpartialstruktur - auch am Oximstickstoff stattgefunden haben kann.



Für die Zersetzung des Oxim-Amin-dihydrochlorids <u>73</u> zum Iminiumsalz <u>16</u>-Cl beim Umkristallisieren sind zwei Wege denkbar:

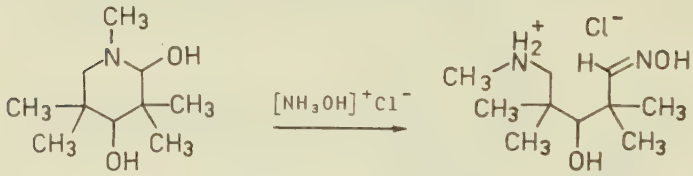
A) Abspaltung der Hydroximinogruppe über eine im Gleichgewicht stehende cyclische Hydroxylaminform mit anschließender Retro-Mannich-Reaktion.

B) Hydrolyse des Oxims zum Aldehyd mit nachfolgender Cyclisierung.


Cl⁻
NH₃ NOH
H
Ph
N
CH₃
H₂ Cl⁻
73
B
+H₂O
Cl⁻
H
NHOH
OH
A
-[NH₃OH]⁺Cl⁻
H⁺Cl⁻
H₃N
NHOH
NH₂ O
-[NH₃OH]⁺Cl⁻
-H₂O
NH₂
Cl⁻
16-Cl

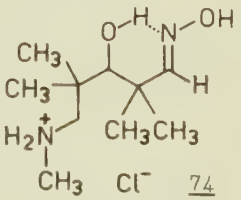
4.5 Reaktionsverhalten cyclischer Carbinolamine ohne Aromaten in β-Stellung

4.5.1 N-Methylpiperidinderivat 45



45 74

Das Piperidinderivat 45 konnte mit Hydroxylammoniumchlorid zum offenkettigen Oxim 74 umgesetzt werden. Es entstand nur ein Isomer, bei dem es sich aufgrund der Lage des Aldiminprotonensignals im NMR-Spektrum bei δ = 7,37 ppm um die E-Form handeln dürfte. Dies geht aus Literaturangaben über aliphatisch substituierte Oxime hervor [69]. Danach ist ein Signal für das Iminproton der Z-Form im Bereich von δ = 6,4 -6,9 ppm, für die E-Form dagegen etwa von δ = 7,2-7,5 ppm zu erwarten. Dazu kommt, daß im vorliegenden Fall die Bildung des E-Oxims dadurch begünstigt sein kann, daß dieses eine intramolekulare Wasserstoffbrücke auszubilden vermag.



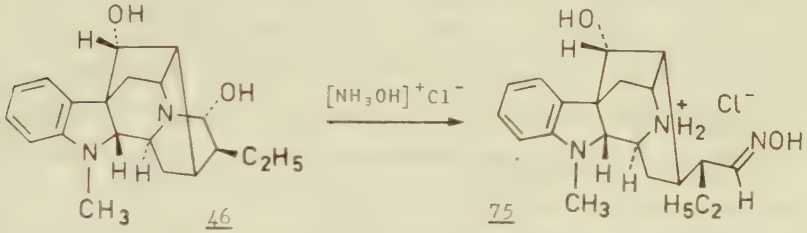
74

69) G.G. Kleinspehn, J.A. Jung und S.A. Studniarz. J. Org. Chem. 32, 460 (1967).

Neben dem E-Isomer werden im ^{1}H- und im ^{13}C-NMR-Spektrum in geringem Umfang noch Rotamere oder andere, in einem dynamischen Gleichgewicht stehende Formen registriert *).

Die Freisetzung der Base gelang nicht, ohne daß Zersetzung eintrat. Auch mit freiem Hydroxylamin reagierte 45 nicht zum Oxim.

4.5.2 AJMALIN



46 75

Ajmalin reagierte wie beschrieben [7] mit Hydroxylammoniumchlorid in wäßriger Lösung unter Bildung des entsprechenden offenkettigen Oxims 75. Der Schmp. des Hydrochlorids betrug 215-220°C und stimmte mit der Literaturangabe von 218°C überein. Dagegen trat beim Schmp. der Base mit 135°C gegenüber 220°C nach der Literatur eine erhebliche Abweichung auf. Die ^{1}H-NMR-Spektren von Salz und Base zeigen ein Gemisch der E- und Z-Form mit Aldiminprotonensignalen bei

---

*) Herrn Dr. J. Kurz, Wuppertal danke ich für die Aufnahme eines 250 MEz-^{1}H- und eines 62,5 MHz-^{13}C-NMR-Spektrums.

δ = 7,17 ppm (E) und δ = 6,42 ppm (Z). Beide Signale werden durch Kopplung mit dem benachbarten Proton zu Dubletts mit J = 8,8 Hz aufgespalten.

Das Verhalten von Ajmalin war insofern von Interesse, als hier eine Reaktion aus der Iminiumform nicht stattfinden kann. Ajmalin selbst liegt nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum als Carbinolamin vor. Es wird jedoch angenommen, daß z.B. die Isomerisierung zu Isoajmalin, die beim trockenen Erhitzen, sowie beim Erwärmen in alkalischer Lösung eintritt [7], über die offene Aldehydform erfolgt [70]. Der Nachweis einer solchen Aldehydform ist jedoch beim Ajmalin selbst nicht möglich. Dagegen kann aus dem entsprechenden N-Propylderivat 76 (Prajmaliumbitartrat) die Aldehydbase in alkalischer Lösung aus dem quartären Salz erhalten werden [71]*).

Die Salze N-Propylajmaliniumhydrogentartrat und -bromid liegen nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum als N-quartäre Carbinolamine vor, während die Aldehydbase in DMSO-d_6 ein "Dublett von Dubletts" bei δ = 9,24 ppm für das Aldehydproton zeigt. Da jedoch durch Kopplung mit dem benachbarten Proton nur ein einfaches Dublett zu erwarten ist, kann es sich nicht um eine doppelte Aufspaltung handeln, sondern es müssen zwei Diastereomere vorhanden sein. Dies kann nur dadurch erklärt wer-

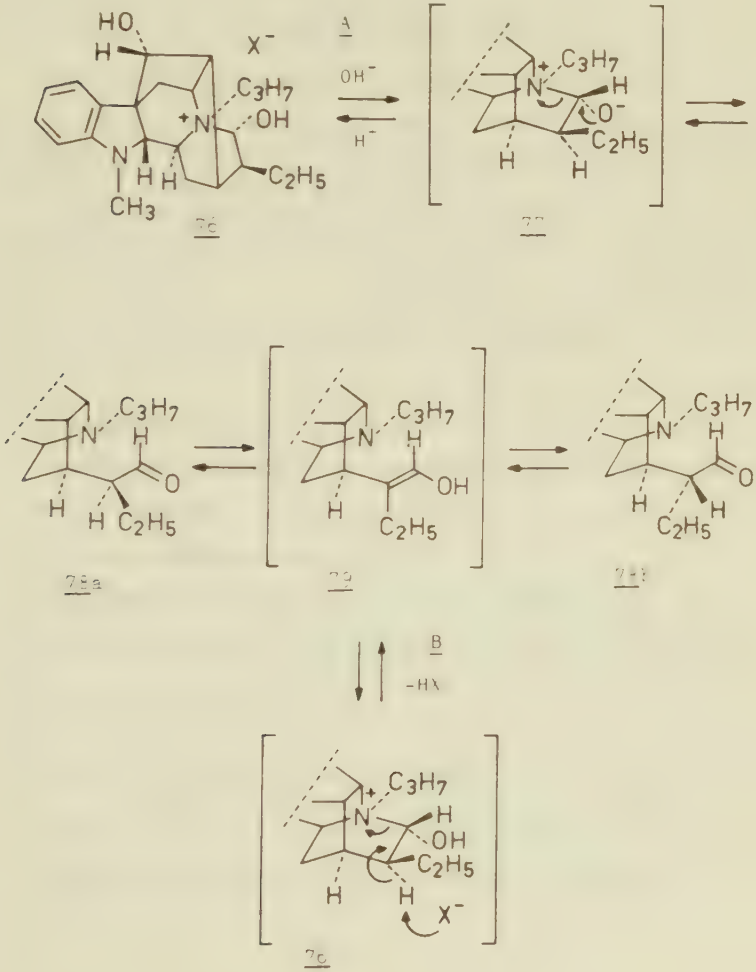
---

70) H. Böhme und K. Hartke, Europäisches Arzneibuch, Band III, Kommentar, Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart 1979.

71) H. Keck, Z. Naturforsch. 18b, 177 (1962).

*) Der Firma Giulini Pharma, Hannover danke ich für die Überlassung von Prajmaliumbitartrat.

den,daß bei der Bildung der Aldehydbase eine Isomerisierung in α-Stellung zur Aldehydgruppe eingetreten ist.Eine derartige Umlagerung könnte über die Enolform des Aldehyds verlaufen.



Die Bildung des Enols ist durch Deprotonierung der Carbinol-OH-Gruppe (A) oder durch β-Eliminierung (B) aus 76 denkbar. Schwierigkeiten bereitet jedoch die Formulierung der Recyclisierung des offenen Aldehyds, der in etherischer Lösung beim Einleiten von HBr das quartäre Carbinolammoniumbromid zurückbildet. Unter diesen Bedingungen wäre eigentlich eine N-Protonierung zu erwarten, die eine Cyclisierung eher verhindern sollte. Offensichtlich findet aber eine N-Protonierung allenfalls im Gleichgewicht statt, so daß angenommen werden kann, daß die Rückbildung des N-quartären Carbinolamins über eine O-Protonierung der mit dem Aldehyd im Gleichgewicht stehenden Form 77 erfolgt.

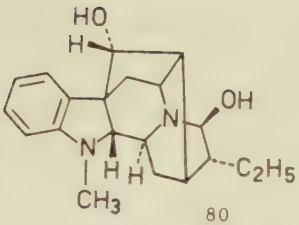
Aus dem Verhalten des N-Propylajmalins können für Ajmalin folgende Schlüsse gezogen werden:

Unter der Voraussetzung, daß die Isomerisierung bei Ajmalin ebenfalls über die Aldehydform verläuft, müßten bei der Oximbildung aus dem Aldehyd die Isomere Ajmalinoxim und Isoajmalinoxim entstehen. Um dies zu überprüfen wurde Isoajmalin 80 dargestellt und in sein Oxim (81) überführt[7]. Nach der Literatur handelt es sich beim Isoajmalin um das C-20-C-21-Epimer des Ajmalins [72][73].

---

72) M.F. Bartlett, R. Sklar, W.I. Taylor, E. Schlittler, R.L.S. Amai, P. Beak, N.V. Bringi und E. Wenkert, J. Am. Chem. Soc. 84, 622 (1962).

73) M. Shamma und E.F. Walker, Experientia 19, 460 (1963).



80

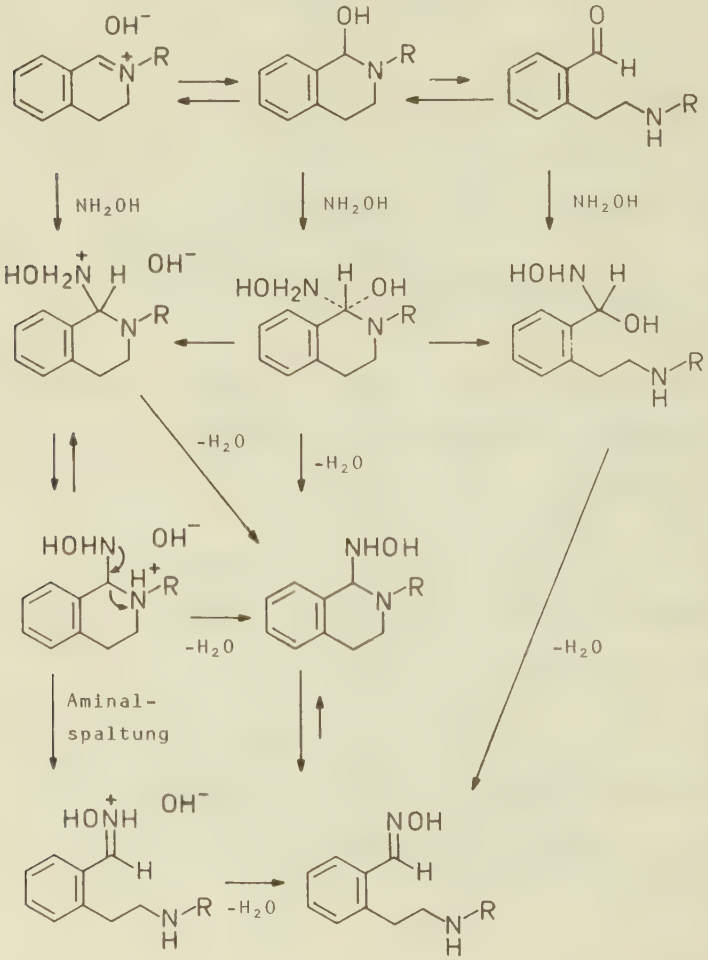
Es zeigte sich,daß die Oxime von Ajmalin und Isoajmalin in Schmp., R_f-Wert, sowie spektroskopisch zu unterscheiden waren.Damit konnte ausgeschlossen werden,daß bei der Reaktion von Ajmalin mit Hydroxylammoniumchlorid Isomerisierung eingetreten war.Die beiden möglichen Folgerungen aus diesen Beobachtungen sind:

1) Die Isomerisierung von Ajmalin zu Isoajmalin verläuft nicht über die ringoffene Aldehydform.
2) Die Oximbildung erfolgt aus der Carbinolaminform,ohne daß ein Aldehyd dabei auftritt.

Für 2) spricht,daß die Entstehung des Aldehyds bzw. eine Isomerisierung unter den angewandten Reaktionsbedingungen unwahrscheinlich ist.Die Umlagerung von Ajmalin zu Isoajmalin erfolgt durch längeres Erhitzen in alkalischer Lösung oder bei einer Temperatur von über 200°C [7].Bei der Oximbildung wird dagegen nicht über 100°C erwärmt und da mit Hydroxylammoniumchlorid umgesetzt wird,ist auch die Reaktionslösung nicht alkalisch.

4.6 Diskussion des Reaktionsmechanismus

Unter der Voraussetzung, daß die für Carbinolamine postulierte dreifache Tautomerie tatsächlich existiert, müssen für die Bildung ringoffener Oxime aus Carbinolaminen auch drei entsprechende Reaktionswege in Betracht gezogen werden:



Die in den Kapiteln 4.1-4.5 beschriebenen Beobachtungen lassen insgesamt keine eindeutige Aussage über den Reaktionsverlauf zu.Über den einleitenden Schritt können einige Hinweise gewonnen werden,konkrete Schlußfolgerungen werden aber dadurch erschwert,daß die Reaktion vermutlich über mehrere Zwischenstufen abläuft und es nicht sicher ist,ob alle untersuchten Carbinolamine auf dem gleichen Weg reagieren.

4.6.1 ZUR REAKTION AUS DER IMINIUMFORM

Bei einer Reihe von Iminiumsalzen (15-, 16-, 36-ClO_4) wurde festgestellt,daß eine Umsetzung wie bei Hydrastinin oder Cotarnin in 50proz. Essigsäure/Na-acetat nicht gelang.Berberinol und die aminosubstituierten Tetrahydroisochinolincarbinolamine (13, 14, 33) lieferten mit Hydroxylammoniumchlorid nur Iminiumsalz und reagierten nicht weiter.Bei Ajmalin erfolgte Umsetzung zum Oxim,obwohl eine Reaktion aus der Iminiumform hier ausgeschlossen ist.Deshalb erscheint eine Reaktion auf diesem Weg unwahrscheinlich.Vielmehr ist offensichtlich die Anwesenheit eines gewissen Anteils an Carbinolamin im Gleichgewicht erforderlich,um die Reaktion zu ermöglichen.Liegt das Gleichgewicht fast völlig auf der Iminiumseite,tritt keine Umsetzung ein.

4.6.2 ZUR REAKTION AUS DER ALDEHYDFORM

Dieser Weg entspricht der "normalen" Oximbildung nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus und unterliegt einer allgemeinen Säurekatalyse [74]. Vor allem bei höheren Säurekonzentrationen kann es aufgrund der durch Protonierung bewirkten Verminderung der Nucleophilie des Hydroxylamins zu einer Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit kommen. Es ist aber nicht zu erwarten, daß die Reaktion deshalb völlig verhindert wird, wie im Falle der Carbinolamine 13, 14, 21 und 33, bei denen eine Umsetzung nur bei Abwesenheit von Säure gelingt. Dies kann allerdings z.T. dadurch erklärt werden, daß die Bildung von Iminiumsalzen hier als Konkurrenzreaktion zur Oximbildung auftritt. Bei Berberinol ist eine Reaktion aus der Aldehydform besonders unwahrscheinlich, weil dabei zunächst eine Ringöffnung, dann die Umsetzung und anschließend wieder Cyclisierung zum Hydroxylaminderivat stattfinden müßte. Für Ajmalin wäre dieser Weg grundsätzlich plausibler. Da aber bei Beteiligung einer Aldehydform auch eine Isomerisierung am C-Atom 20 des Ajmalins zu erwarten ist, müßte bei der Reaktion ein Gemisch von Ajmalinoxim und Isoajmalinoxim entstehen. Die Bildung von Isoajmalinoxim wird jedoch nicht beobachtet.

---

74) P. Sykes, Reaktionsmechanismen der org. Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1976.

4.6.3 FOLGERUNGEN AUS DER ART DER ENTSTANDENEN PRODUKTE

Obwohl in einem Fall bei 43 in Lösung ein echtes Gleichgewicht Oxim - Hydroxylamin beobachtet wurde,erscheint ein Rückschluß auf die Existenz eines Gleichgewichtes Carbinolamin - Aldehyd bei der Ausgangsverbindung nicht zulässig,da durch die Derivatisierung andere Verhältnisse geschaffen werden.Es kommt dabei aufgrund des im Vergleich zu einer OH-Gruppe geringeren -I-Effekts des Hydroxylaminsubstituenten zu einer Abnahme der Polarität der C-N-Bindung im Tetrahydroisochinolinring.Die dadurch bedingte Schwächung der C-N-Bindung dürfte allerdings allein kaum ausreichen, um eine Ringöffnung zu bewirken.Es scheint daher bei den Tetrahydroisochinolincarbinolaminen auch eine Rolle zu spielen,daß sich durch die Öffnung zum Oxim eine zum Aromaten konjugierte Doppelbindung ausbilden kann.Die Entstehung einer konjugierten Doppelbindung ist aber ebenso durch Rückbildung des cyclischen Iminiumsalzes möglich,so daß diese Reaktion in einigen Fällen in Konkurrenz zur Oximbildung tritt.Bei der Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid besteht demnach offensichtlich eine Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Lage des Gleichgewichts Carbinolamin—Iminiumverbindung.Während weniger stabile Carbinolamine dabei leicht in die Iminiumsalze übergehen,reagieren ausreichend stabile Carbinolamine zum Oxim.Ein Beispiel für eine extrem stabile Verbindung ist das Ajmalin,das sogar in saurer Lösung bzw. in Form seines Salzes noch als Carbinolamin vorliegt.

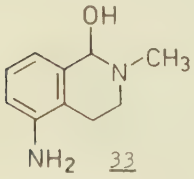
Andere Verhältnisse werden beim Piperidinderivat 45 gefunden. Hier ist kein aromatischer Substituent vorhanden,so daß die Möglichkeit zur Ausbildung einer konjugierten Doppelbindung keine Rolle spielen kann.Auch ließ sich 45 mit freiem Hydroxylamin nicht in ein Oxim überführen.Dies deutet darauf hin, daß hier im Gegensatz zu den Tetrahydroisochinolincarbinolaminen die Anwesenheit einer Säure erforderlich ist,um eine Ringöffnung zu bewirken.Damit muß für die Umsetzung von 45 evtl. ein anderer Reaktionsmechanismus in Betracht gezogen werden.

4.6.4 ZUR REAKTION AUS DER CARBINOLAMINFORM

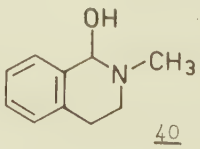
Aus den unter 4.6.1 - 4.6.3 angeführten Überlegungen geht hervor,daß die Reaktion mit größter Wahrscheinlichkeit aus dieser Form stattfindet.Das setzt jedoch voraus,daß eine Ringöffnung erst im Anschluß an den nucleophilen Angriff des Hydroxylamins erfolgt (s. Reaktionsschema S. 76).

4.6.5 SUBSTITUENTENEINFLÜSSE

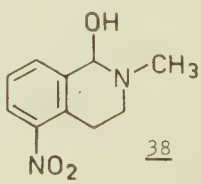
Der Einfluß von Substituenten auf das Carbinol-C-Atom und damit auf das Verhalten des Carbinolamins wird bei einem Vergleich der folgenden drei Verbindungen deutlich:



33



40



38

33 reagiert nur mit freiem Hydroxylamin zum Oxim,mit Hydroxylammoniumchlorid entsteht das Iminiumsalz.Durch den +M-Effekt der Aminogruppe wird die Elektronendichte im Benzolring,sowie am Carbinol-C-Atom erhöht und damit ein nucleophiler Angriff an dieser Stelle erschwert.Die Ablösung eines Hydroxyl-Ions unter Bildung des Iminiumkations wird dagegen erleichtert.

Die unsubstituierte 'Bezugssubstanz' 40 bildet mit Hydroxylammoniumchlorid ein stabiles Oxim-Aminsalz aus dem das entsprechende Oxim-Amin freigesetzt werden kann.

Dies ist auch bei 38 der Fall,jedoch mit dem Unterschied,daß das Oxim-Amin in Lösung nicht stabil ist,sondern ein Gleichgewicht mit dem ringgeschlossenen Hydroxylamin ausbildet.Durch den -M-Effekt der Nitrogruppe wird bei 38 die Elektronendichte am Aldimin-C-Atom offensichtlich so weit herabgesetzt,daß dieses vom Aminstickstoff nucleophil angegriffen werden kann.Dadurch tritt teilweise wieder Ringschluß ein.

Bei Berberinol kommt es schließlich überhaupt nicht zu einer Ringöffnung,sondern lediglich zu einer nucleophilen Substitution der Carbinol-OH-Gruppe.

Insgesamt kann gesagt werden,daß bei der Betrachtung des Reaktionsverhaltens von Carbinolaminen zwischen der Einwirkung von freiem Hydroxylamin und der von Hydroxylammoniumchlorid unterschieden werden muß.Für die untersuchten Verbindungen ergibt sich daraus eine Einteilung in fünf verschiedene Gruppen:

Tabelle 10:

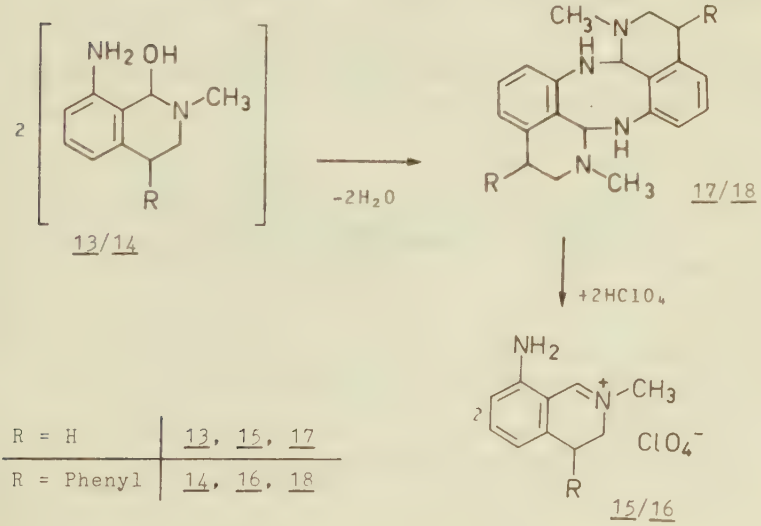
Gruppe	Reaktionsprodukte bei Umsetzung mit		Beispiele
	NH_2OH	$[NH_3OH]^+Cl^-$	
A	subst. Hydroxylamin	Iminiumsalz	Berberinol
B	Oxim	Iminiumsalz	13, 14, 21, 33
C	Oxim	Oxim-Aminsalz	19, 40, 46
D	Oxim/ subst. Hydroxylamin	Oxim-Aminsalz	38
E	–	Oxim-Aminsalz	45

5 NEBENREAKTIONEN BEI DER DARSTELLUNG DER AUSGANGSSUBSTANZEN

5.1 DIMERISIERUNG DER 8-AMINOSUBSTITUIERTEN 2-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRO-1-ISOCHINOLINOLE

5.1.1 BILDUNG UND SPALTUNG DER DIMERE

Beim Versuch,nach Dehydrierung der Verbindungen 13 und 14 die zu erwartenden Carbinolamine zu isolieren,wurden Produkte erhalten,die nach der Elementaranalyse keinen Sauerstoff enthielten und somit keine Carbinolamine sein konnten. Aus Massen- und NMR-Spektren ging hervor,daß es sich um Dimere handelte.Diese erwiesen sich in saurer Lösung als instabil.Die Einwirkung von Säure führte zu einer Spaltung in die entsprechenden Iminiumsalze.



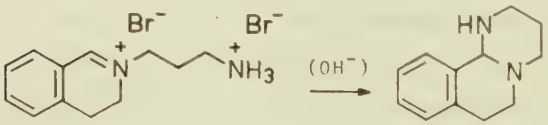
13/14 17/18 15/16

R = H	13, 15, 17
R = Phenyl	14, 16, 18

Die Entstehung der Dimere läßt sich am besten durch Reaktion der Carbinolamine 13 bzw. 14 erklären,denn die Iminiumsalze 15 und 16 sind stabil und zeigen keine Tendenz zu dimerisieren.

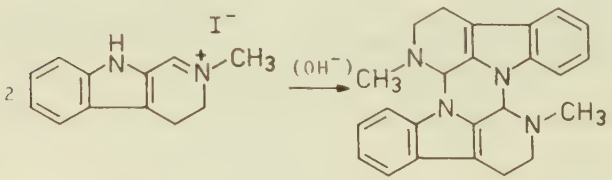
Für ähnliche Reaktionen von Pseudobasen mit Aminen können folgende Beispiele aus der Literatur angeführt werden:

1) Intramolekulare Cyclisierung von 2-(3-Ammoniopropyl)-3,4-dihydroisochinoliniumdibromid [75]:



2) Reaktion von Cotarnin mit Anilin [5] (s. Seite 9).

3) Dimerisierung von 2-Methyl-3,4-dihydro-β-carbolinium-iodid in alkalischer Lösung [76]:



---

75) D. Beke und L. Töke, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 95, 2122 (1962).

76) R.N. Gupta und J.D. Spenser, Can. J. Chem. 40, 2049 (1962).

Die Bildung eines Achtringes wurde jedoch auf diesem Wege bisher nicht beobachtet.

Die Spaltung der Dimere mit Säuren ist durch eine Retro-Mannich-Raktion oder durch Aminalspaltung mit Protonierung am sekundären Stickstoff erklärbar.

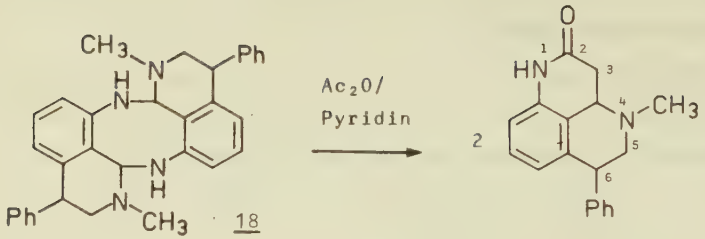
5.1.2 ACETYLIERUNG DER DIMERE

Im ^{1}H-NMR-Spektrum zeigen die Dimere 17/18 für die Gruppierung -CH-NH- in $CDCl_3$ folgende Parameter:

17: δ = 5,12/3,27 ppm (AB, $|J_{AB}|$ = 8,0 Hz)
18: δ = 5,15/4,41 ppm (AB, $|J_{AB}|$ = 6,4 Hz)

Da jeweils eine Hälfte des AB-Systems durch ein NH-Proton zustande kommt müßte nach D_2O-Austausch die Kopplung aufgehoben werden und ein Singulett zurückbleiben.Es zeigte sich jedoch,daß selbst bei Zusatz von NaOD oder CD_3OD kein Austausch stattfand.Es wurde deshalb versucht,die Verbindungen zu acetylieren.Dabei müßte das Proton am N und damit auch die entsprechende Kopplung verschwinden.

Bei der Umsetzung entstanden jedoch nicht die erwarteten N-acetylierten Dimere,sondern verschiedene tricyclische bzw. bicyclische Spaltprodukte.



18

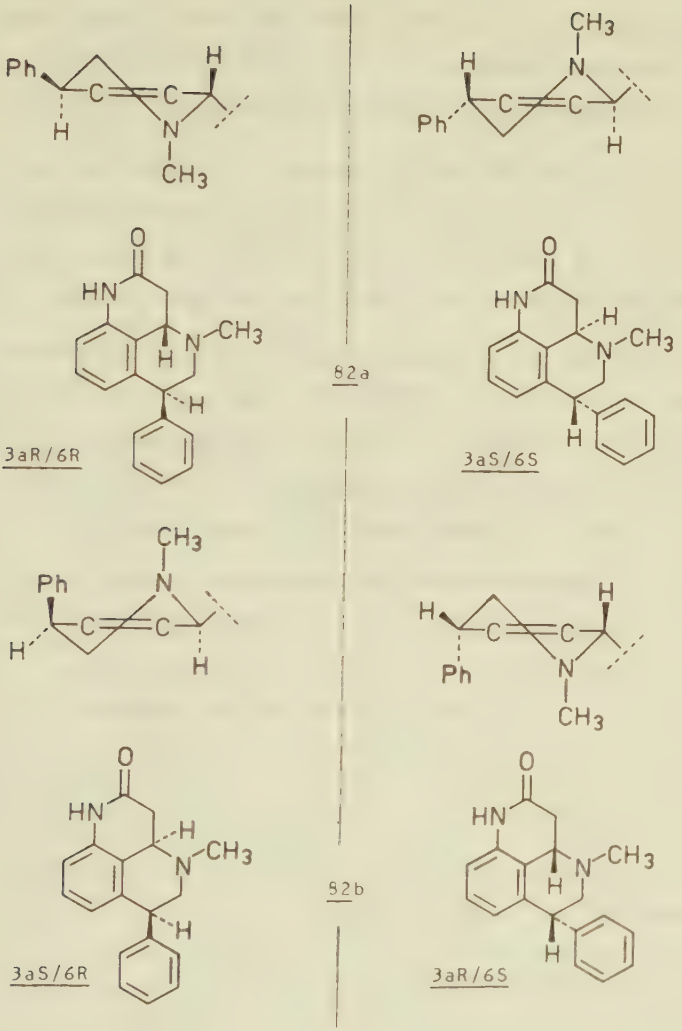
82a/82b

Die Acetylierung des Dimers 18 führte bei einer Reaktionszeit von 10-15 Min zu einem Gemisch der tricyclischen Diastereomere 82a und 82b. Diese wurden durch präparative Schichtchromatografie getrennt. Ihre Struktur konnte durch 270 MHz-^{1}H-NMR-Spektren sowie Entkopplungsexperimente gesichert werden *).

Bei einer Frequenz von 270 MHz vereinfachen sich die, im 80 MHz-Spektrum als zwei überlagerte ABX-Systeme registrierten Signale der Protonen in Position 3 und 3a sowie 5 und 6 zu Systemen mit angenähert erster Ordnung.

---

*) Herrn Prof. Dr. Kessler und Herrn Dr. G. Zimmermann, Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, danke ich für die Aufnahme und Interpretation der 270 MHz-^{1}H-NMR-Spektren.



Konfiguration der Diastereomerenpaare 82a und 82b.

Aufgrund von Modellbetrachtungen kann das Proton am C-Atom 3a ausschließlich eine quasi-axiale und keine quasi-equatoriale Position einnehmen.Weiterhin sind für die Konfigurationszuordnung folgende Beobachtungen von Bedeutung:

1) Das Diastereomerenpaar 82a konnte in deutlich höherer Ausbeute isoliert werden als 82b. Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden,daß in 82a der Phenylrest die energetisch günstigere quasi-equatoriale Stellung einnimmt.

2) Bei 82a tritt im Gegensatz zu 82b eine Homoallylkopplung zwischen den Protonen in Position 3a und 6 auf.Das Auftreten einer solchen Kopplung ist wahrscheinlicher,wenn beide Protonen quasi-axial nach entgegengesetzten Richtungen stehen, als wenn eines der beiden quasi-equatorial steht [77].

3) Die Kopplungskonstanten der Protonen am C-Atom 5 mit denen am C-Atom 6 sprechen für eine quasi-axiale Anordnung des C-6-Protons bei 82a, während sie bei 82b auf eine quasi-equatoriale Anordnung dieses Protons hindeuten:

82a: $J_{q.a/q.a} = 12$ Hz; $J_{q.a/q.e} = 5{,}5$ Hz;

82b: $J_{q.e/q.e} < 1$ Hz; $J_{q.a/q.e} = 4{,}5$ Hz;

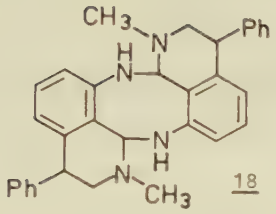
Daraus ergeben sich folgende Konfigurationszuordnungen für die Racemate:

82a: 3aR,6R und 3aS,6S

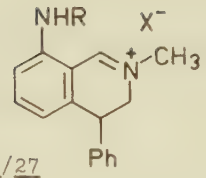
82b: 3aR,6S und 3aS,6R

---

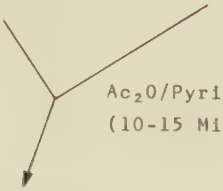
77) D.W. Cameron, D.G.J. Kingston, N. Sheppard und L. Todd, J. Chem. Soc. 1964, 98.

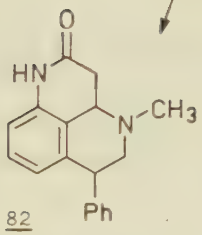


18

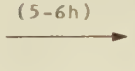


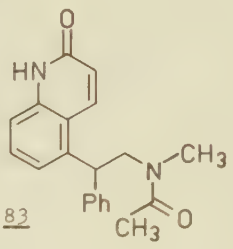
16/27





82

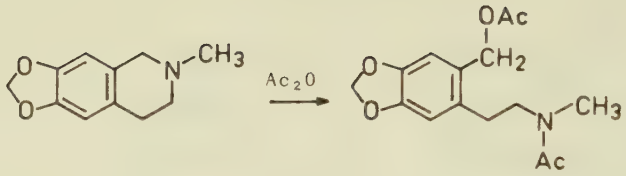




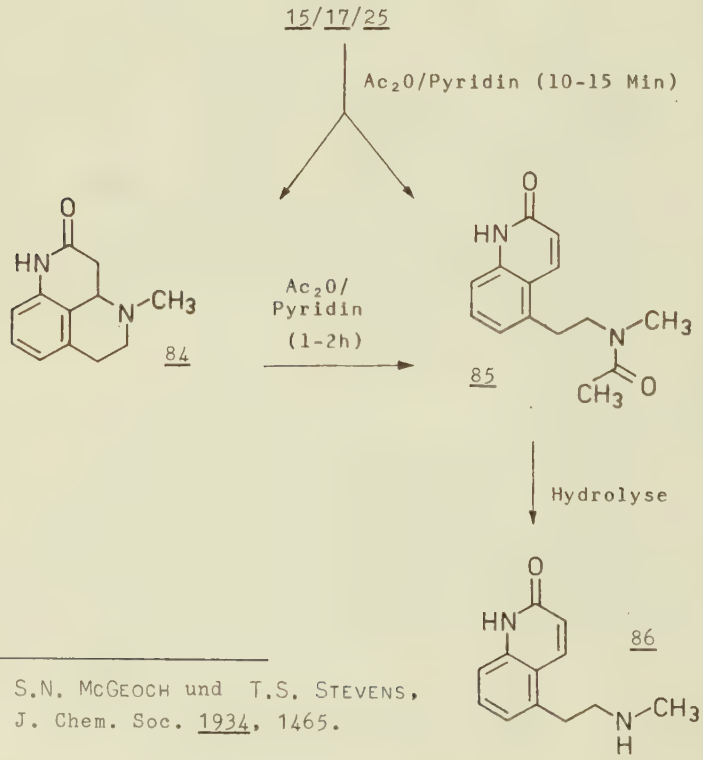
83

	R	X
16	H	I
27	Acetyl	ClO_4

Auch die Iminiumsalze 16 und 27 lieferten mit Acetanhydrid in Pyridin 82. Es zeigte sich,daß bei längerer Reaktionszeit (5-6h),sowohl das Dimer und die Iminiumsalze,als auch 82 nahezu quantitativ in 83 übergingen.



Eine ähnliche Spaltung des Tetrahydroisochinolinringes wurde bei der Behandlung von Hydrohydrastinin mit Acetanhydrid beobachtet [78].



78) S.N. McGeoch und T.S. Stevens, J. Chem. Soc. 1934, 1465.

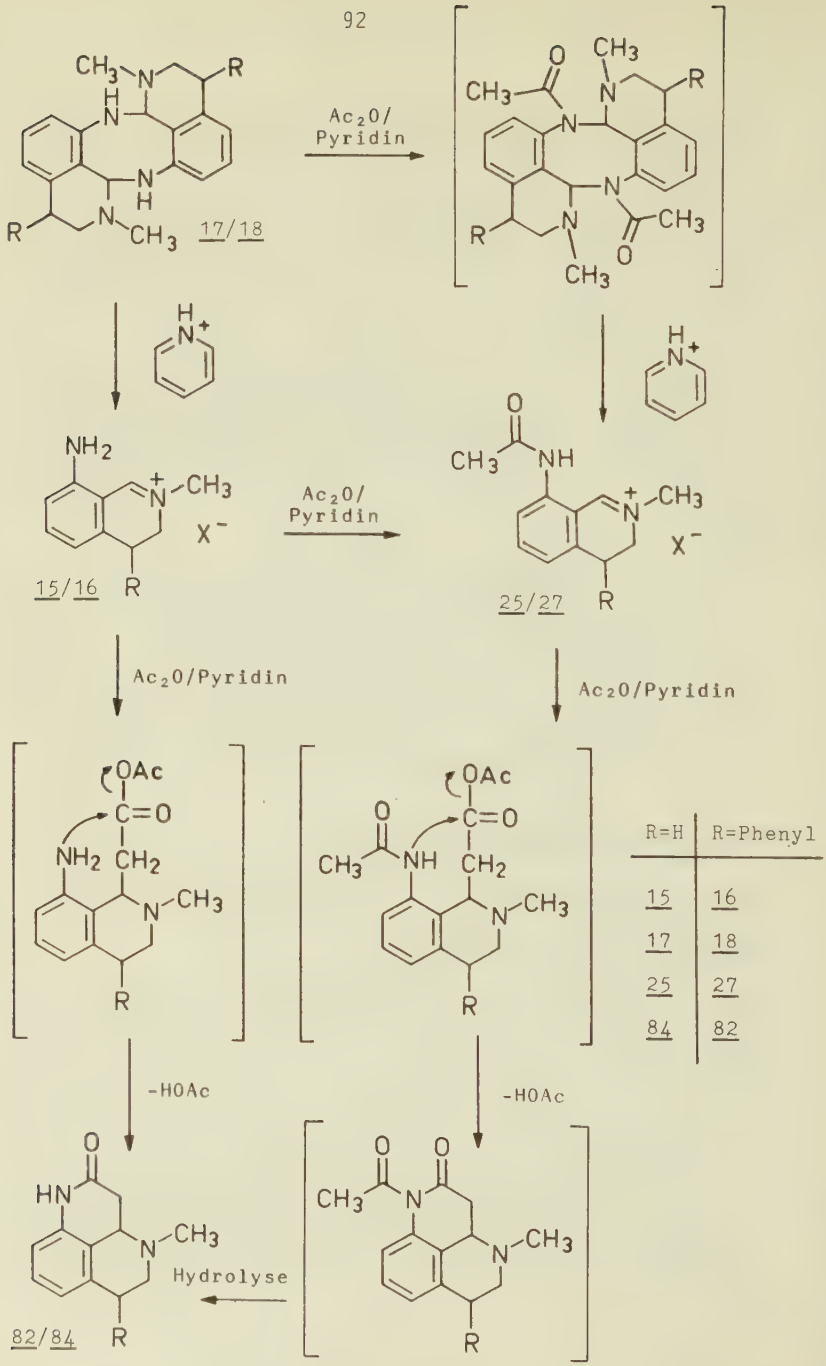
Bei der Acetylierung des Dimers 17 und der entsprechenden Iminiumsalze 15 und 25 ohne Phenylrest in 4-Stellung konnte bereits nach 10-15 Min 85 als Hauptprodukt neben wenig 84 isoliert werden.Bei der Aufarbeitung durch Destillation im Kugelrohr entstand zusätzlich in geringer Menge das Produkt 86, das nach dem DC im ursprünglichen Ansatz nicht vorhanden war. 86 konnte auch durch Hydrolyse von 85 erhalten werden.Wurde die Reaktionszeit auf 1-2h verlängert,so war auf dem DC keine cyclische Verbindung 84 mehr im Ansatz nachweisbar sondern nur noch 85. Auf die gleiche Weise konnte auch 84 in 85 überführt werden.

Die Dimere 17 und 18 sowie die Iminiumsalze 15, 16, 25 und 27 zeigen somit ein analoges Verhalten,wobei jedoch die Reaktionsgeschwindigkeit der 4-phenylsubstituierten Verbindungen gegenüber den in dieser Position unsubstituierten Derivaten deutlich herabgesetzt ist.

5.1.3 REAKTIONSMECHANISMUS

Für die Formulierung des Reaktionsverlaufs sind folgende Beobachtungen von Bedeutung:

1) Sowohl bei der Acetylierung von 17, als auch bei der von 18 konnte eine intermediäre Gelbfärbung des Ansatzes beobachtet werden.Dies deutet auf die vorübergehende Anwesenheit der für beide Verbindungen charakteristisch gelb gefärbten Iminiumkationen 15 und 16 hin.Diese Annahme wird dadurch gestützt,daß die Iminiumsalze selbst in die Reaktion eingesetzt werden können und die gleichen Produkte liefern wie die Dimere.

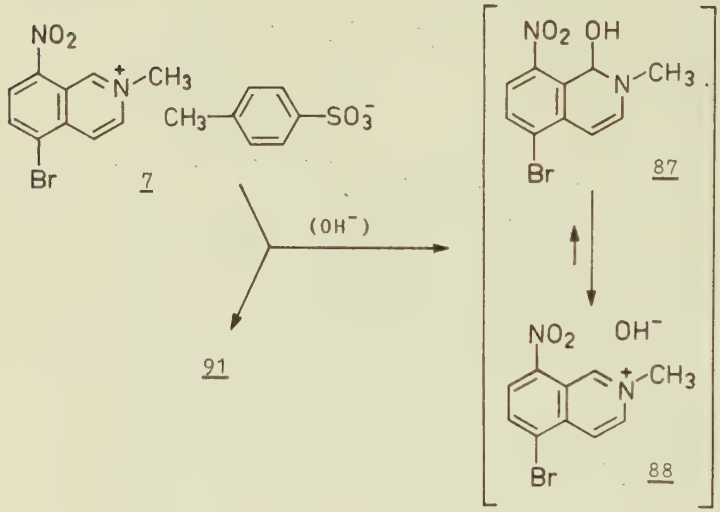


R=H	R=Phenyl
15	16
17	18
25	27
84	82

2) Die tricyclischen Derivate 82 und 84 sind als primär entstehende Reaktionsprodukte anzusehen.Die Spaltung des Isochinolinringes unter N-Acetylierung zu 83 und 85 erfolgt erst im Anschluß an die Bildung von 82 und 84. Dies geht aus der von der Reaktionszeit abhängigen Produktzusammensetzung hervor

3) Die Bildung der tricyclischen Formen 82 und 84 erfolgt offensichtlich nicht durch intramolekularen Ringschluß mit der N-Acetylgruppe aus den Iminiumsalzen 25 bzw. 27, denn diese Salze sind stabil und zeigen keine Tendenz zu cyclisieren.Vielmehr dürfte es zu einem nucleophilen Angriff von Acetanhydrid auf das Iminiumkation im Sinne einer PERKIN-Reaktion kommen.Dabei kann die Umsetzung wahrscheinlich sowohl über die Iminiumsalze 15 und 16, als auch über die entsprechenden N-Acetyl-Iminiumsalze 25 und 27 ablaufen.

5.2 Verhalten von 5-Brom-2-methyl-8-nitroisochinoliniumtosylat (7) beim Alkalisieren



Bei dem Versuch, 7 mit Natriumborhydrid zu 8 zu reduzieren (s. Kap. 3.1.3),erwies es sich als störend,daß bei Zusatz von $NaBH_4$ zu der wäßrigen Lösung von 7 ein braunroter,unlöslicher Niederschlag entstand.Es konnte festgestellt werden,daß dieser durch die alkalische Reaktion der Lösung verursacht wurde,denn er bildete sich auch,wenn nur Natronlauge oder Natriumcarbonatlösung zugegeben wurde und löste sich beim Ansäuern wieder auf.Da die Vermutung nahe lag, daß der Niederschlag aus der Pseudobase 87 bestehen könnte, wurde versucht,diese zu isolieren.Durch Ausschütteln von 7

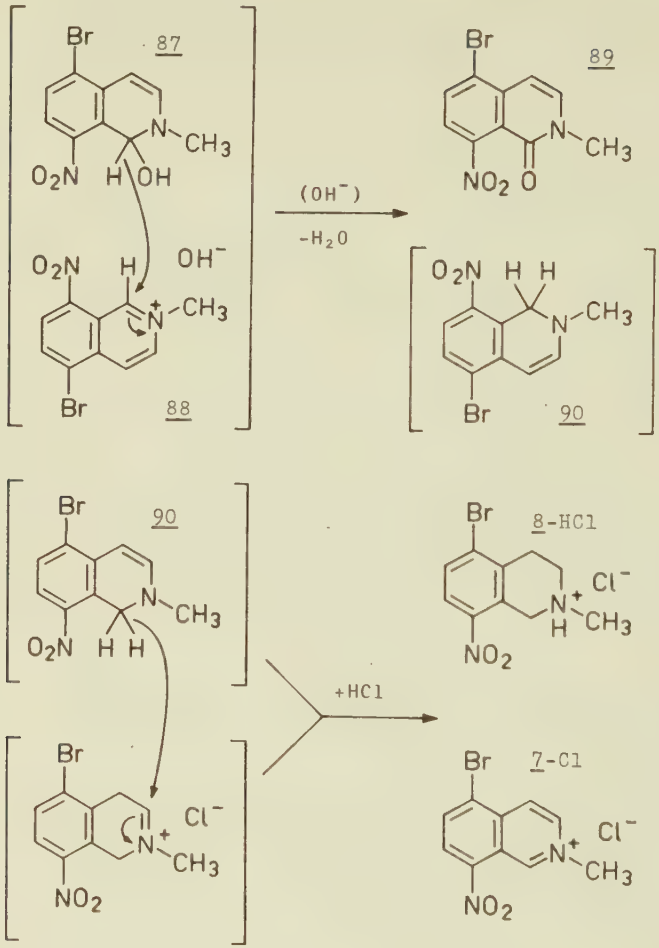
aus wäßriger alkalischer Lösung in Ether oder Chloroform wurde nach Abziehen des Lösungsmittels ein braunroter, schmieriger Rückstand erhalten.Daraus konnte als einzige kristalline Substanz nicht das Carbinolamin 87,sondern ein dimeres Produkt (91) gewonnen werden (s. Kap. 5.2.2). Möglicherweise liegt das Gleichgewicht in der nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibenden Substanz mehr auf der Seite des Iminiumhydroxids 88,das offensichtlich nicht kristallin ist.

Trotzdem kann aufgrund des folgenden Verhaltens indirekt auf die Existenz einer Pseudobase geschlossen werden:

1) Der durch Alkalisieren einer wäßrigen Lösung von 7 erhaltene braunrote Niederschlag läßt sich in Chloroform oder Ether ausschütteln.Aus diesen Lösungen konnte die Substanz mit Säure wieder als Iminiumsalz in die wäßrige Phase rückextrahiert werden.Nur für das Carbinolamin ist aber die Annahme des Übergangs in relativ apolare Lösungsmittel vernünftig.

2) Die unter 5.2.1 und 5.2.2 beschriebenen Reaktionen können nur dann befriedigend erklärt werden,wenn eine Pseudobase als Zwischenprodukt angenommen wird.

5.2.1 DISPROPORTIONIERUNG



Wurde eine wäßrige Lösung von 7-Tosylat alkalisiert, mit Ether ausgeschüttelt und HCl in die etherische Phase eingeleitet, entstand eine Fällung, die nicht ausschließlich

aus dem zu erwartenden Iminiumchlorid von 7 bestand. Vielmehr konnte daraus durch mehrfaches Umkristallisieren das Hydrochlorid des Tetrahydroisochinolinderivates 8 isoliert werden (Ausbeute 28 %). Die entsprechende Base war in Schmp., IR- und NMR-Spektrum identisch mit der aus der $NaBH_4$-Reduktion des Tosylats von 7 erhaltenen Substanz 8.

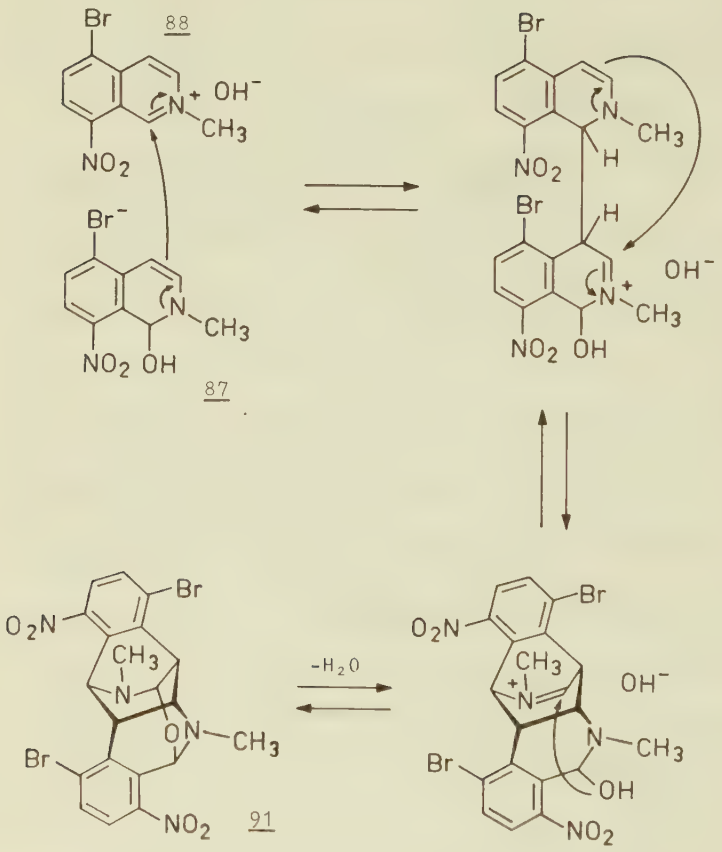
Im DC der etherischen Phase war vor und nach dem Einleiten von HCl ein Substanzfleck des Lactams 89 sichtbar. Die Isolierung dieser Verbindung gelang ebenfalls, ist jedoch für den Nachweis einer Disproportionierung allein weniger aussagekräftig, da auch quartäre Salze wie 7 leicht durch Sauerstoff in alkalischer Lösung zu Isochinolonen oxidiert werden können [79]. Dagegen kann die Entstehung des Tetrahydroisochinolinderivates 8 nur durch eine doppelte Disproportionierungsreaktion erklärt werden. Das dabei im ersten Schritt entstehende 1,2-Dihydroisochinolin 90 disproportioniert unter der Einwirkung von Säure erneut zu Isochinoliniumverbindung 7 und Tetrahydroisochinolin 8. Analoge Reaktionen wurden auch bei anderen 1,2-Dihydroisochinolinen beobachtet [80].

---

79) S. Ruchirawat, S. Sunkul, Y. Thebtaranonth und N. Thirasasna, Tetrahedron Lett. 1977, 2335.

80) S.F. Dyke, Adv. Heterocycl. Chem. 14, 283 u. 298 (1972).

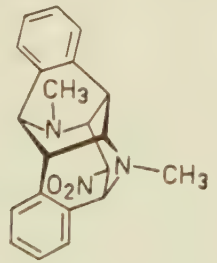
5.2.2 DIMERISIERUNG



Aus dem Rückstand,der nach Alkalisieren einer wäßrigen Lösung von 7-Tosylat,Ausschütteln in Ether und Entfernen des Lösungsmittels verblieb,wurde Verbindung 91 isoliert.Durch

Extraktion des Rückstandes mit Methanol konnte die Pseudobase bzw. das Iminiumhydroxid weitgehend herausgelöst werden.Der dabei zurückbleibende,unlösliche Anteil lieferte nach dem Umkristallisieren in 10proz. Ausbeute (bezogen auf 7-Tosylat) das Dimer 91. Die Struktur konnte durch Entkopplungsexperimente an 270 MHz-^{1}H-NMR-Spektren erhärtet werden *).

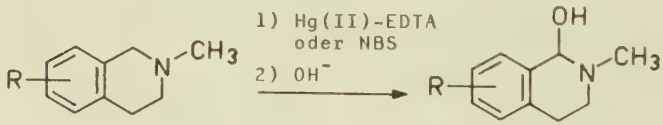
Durch Einleiten von HCl in eine Lösung der Verbindung 91 in Chloroform wurde das monomere Iminiumchlorid von 7 zurückerhalten.Der Mechanismus der Bildung und Spaltung, sowie die Struktur von 91 können damit analog zu einem ähnlichen Produkt formuliert werden [20)21)].Bei diesem handelt es sich um ein Dimer,das aus 2 Mol Isochinoliniumiodid und 1 Mol Nitromethan entstand und folgende Struktur besitzt:



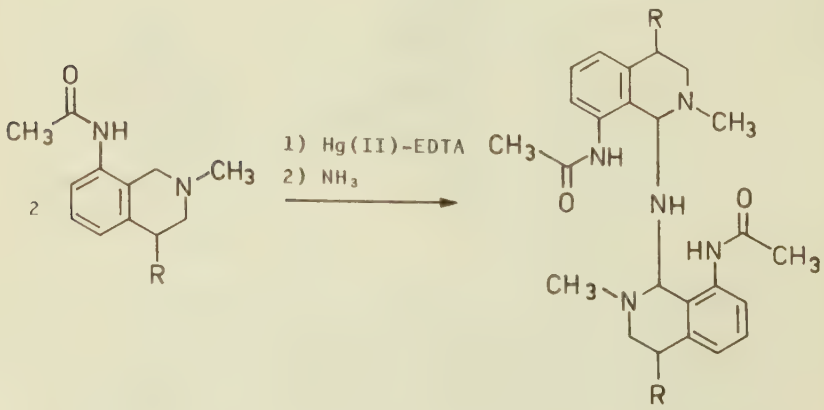
*) Herrn Prof. Dr. Kessler und Herrn Dr. G. Zimmermann, Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main,danke ich für die Aufnahme und Interpretation der 270 MHz-^{1}H-NMR-Spektren.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Zur Klärung der Frage,ob bei der Reaktion von Carbinolaminen mit Hydroxylamin allgemein Oxime entstehen,wurden zunächst geeignete Modellsubstanzen durch Dehydrierung von Tetrahydroisochinolinen mit Quecksilber(II)-EDTA oder N-Bromsuccinimid dargestellt.

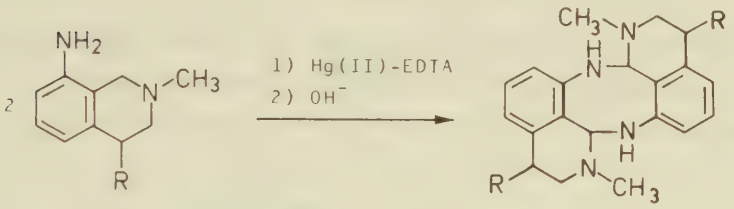


Dabei resultierten in einigen Fällen bei der Dehydrierung mit Hg(II)-EDTA nicht die erwarteten Carbinolamine,sondern überraschenderweise Produkte anderer Struktur.

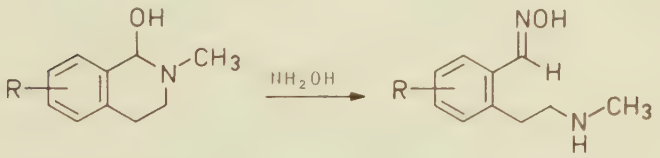


Aus den 8-acetamidosubstituierten Tetrahydroisochinolinen entstanden bei der Aufarbeitung des Dehydrierungsansatzes mit Ammoniak bisher nicht bekannte Iminobisverbindungen.

Die in 8-Stellung aminosubstituierten Tetrahydroisochinoline dimerisierten zu neuartigen 1,5-Diazocinderivaten.

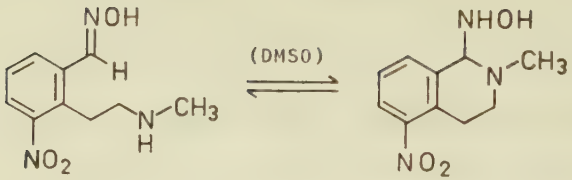


2) Die Umsetzung mit freiem Hydroxylamin führte bei den Carbinolaminen mit Tetrahydroisochinolinstruktur in allen Fällen zur Bildung ringoffener Oxime.

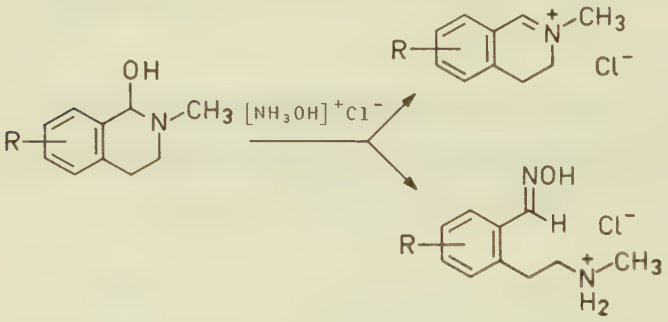


Dabei wurden eine Reihe bisher nicht bekannter 2-hydroximinomethylsubstituierter 2-Phenylethylamine erhalten.

Bei einer dieser Verbindungen konnte erstmals in Lösung die Einstellung eines Gleichgewichts aus dem offenkettigen Oxim mit dem cyclischen Hydroxylamin festgestellt werden.



Gegenüber Hydroxylammoniumchlorid zeigten die Carbinolamine in Abhängigkeit von ihrer Struktur ein unterschiedliches Verhalten.

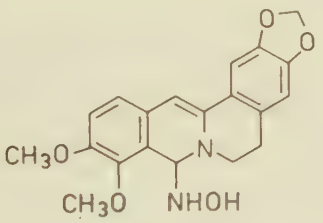


Alle im aromatischen System aminosubstituierten Modellsubstanzen lieferten Iminiumsalze,während die unsubstituierte Verbindung und die nitrosubstituierten Derivate Oxime ergaben.In Gegenwart von Säure begünstigen demnach Substituenten mit +M-Effekt die Iminiumform,so daß unter diesen Bedingungen eine Oximbildung unterbleibt.Die auf diese Weise entstandenen Iminiumsalze sind offensichtlich stabil und nicht in der Lage weiter zu Oximen zu reagieren.

3) Um festzustellen,innerhalb welcher Grenzen eine Umsetzung mit Hydroxylamin stattfindet und zu welchen Produkten sie führt,wurden zwei sehr unterschiedliche Carbinolamine der Reaktion unterworfen.

Als Beispiel für ein selbst in saurer Lösung stabiles Carbinolamin,das kein Iminiumsalz bilden kann,wurde das verbrückte Alkaloid Ajmalin mit Hydroxylammoniumchlorid umgesetzt.Für das dabei entstehende Produkt konnte die postulierte Oximstruktur durch NMR-Spektroskopie bestätigt werden.

Ein völlig anderes Verhalten zeigte Berberinol. Im Gegensatz zu Ajmalin bildete sich hier mit Hydroxylammoniumchlorid nur das entsprechende Iminiumsalz.Eine Umsetzung gelang jedoch mit freiem Hydroxylamin.Dabei entstand nicht, wie in der Literatur beschrieben,ein ringoffenes Oxim,sondern ein cyclisches Hydroxylaminderivat.



Dies wurde mit spektroskopischen Methoden gesichert und zusätzlich durch die Darstellung neuer analoger Derivate des Berberinols mit N-Nucleophilen erhärtet.Auch hierbei wurden keine Ringöffnungen beobachtet,sondern durchgehend cyclische Aminale erhalten.

Für die Aufnahme von Massenspektren danke ich den Direktoren der Institute für Organische Chemie und Anorganische Chemie, Herrn Prof. Dr. L. Birkofer und Herrn Prof. Dr. W. Kuchen, sowie Herrn Dr. G. Schmidtberg und Herrn Dr. H. Keck.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Chemie danke ich herzlich für die Anfertigung von Spektren und Analysen.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Linström-Apparatur, unkorrigiert in °C.

Elementaranalysen: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf und Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach.

IR-Spektren: Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177, KBr-Preßlinge, Angaben in $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}].

^{1}H-NMR-Spektren:
60 MHz-Spektren: Hitachi/Perkin-Elmer R-24B
80 MHz-Spektren: Varian CFT 20
270 MHz-Spektren: Bruker WH 270
Chemische Verschiebung in ppm (δ-Skala) gegen TMS.

Massenspektren:
a) Varian CH-5/II oder MAT 311a
b) Finnigan 3500
Ionisierungsenergie 70 eV, Verdampfungstemperatur der Probe in Klammern.

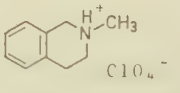
Dünnschichtchromatografie:
DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 der Fa. Merck,
Laufstrecke 12-13 cm,
Fließmittel (ml/ml):
I) Cyclohexan 90 / Diethylamin 10
II) Benzol 90 / Ethanol 10 / NH_3-gesättigt (durch separat in die Kammer gestelltes Gefäß mit konz. Ammoniak).
III) $CHCl_3$ 50 / Aceton 40 / Diethylamin 10
Detektion: UV-Löschung bei 254 nm, Eigenfluoreszenz bei 366 nm oder Dragendorffs Reagens.

Verzeichnis der Abkürzungen:

s	Singulett
d	Dublett
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett eines Dubletts von Dubletts
t	Triplett
q	Quadruplett
m	Multiplett
" "	Signal erscheint als ...
^2J	geminale Kopplungskonstante
^3J	vicinale Kopplungskonstante
^4J	allylische Kopplungskonstante
^5J	homoallylische Kopplungskonstante
DC,dc	Dünnschichtchromato- -grafie, -grafisch, -gramm
SC,sc	Säulenchromato- -grafie, -grafisch
PSC	präparative Schichtchromatografie
FM	Fließmittel
LM	Lösungsmittel
CI-MS	Massenspektrometrie mit chemischer Ionoisation
EI-MS	Massenspektrometrie mit Elektronenstoß-Ionisation
FD-MS	Felddesorptions-Massenspektrometrie
M^+	Molekülion
MZ	Massenzahl
EDTA	Dinatriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure
NBS	N-Bromsuccinimid

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumperchlorat

(1-$HClO_4$)



Darstellung nach der Literatur:

Methode[30], Konstanten der Base [46].

66,5g (0,5 Mol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin wurden unter Eiskühlung zunächst mit 64g (1,25 Mol) 90proz. Ameisensäure, dann mit 56g (0,65 Mol) 35proz. Formaldehydlösung versetzt. Das Gemisch ließ man unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen, wobei CO_2-Entwicklung einsetzte. Unter Rückfluß wurde dann auf dem Dampfbad bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung erhitzt (ca. 4h). Nach Zugabe von 50g (0,5 Mol) konz. Salzsäure wurde überschüssiger Formaldehyd und Ameisensäure im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Eiskühlung mit 50proz. Natronlauge alkalisiert, die org. Phase abgetrennt und über KOH getrocknet. Nach Zusatz von Ethanol wurde das Perchlorat gebildet und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 81g (65 %)

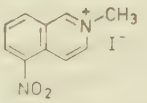
Schmp.: 108-109° C

DC: R_f = 0,49 (FM II)

$C_{10}H_{14}N^+ \; ClO_4^-$ (247,7)

Ber.	C	48,49	H	5,70	N 5,65
Gef.	C	48,62	H	5,68	N 5,47

2-Methyl-5-nitroisochinoliniumiodid (2)



Darstellung nach der Literatur [31]

20g 5-Nitroisochinolin wurden im Bombenrohr mit 24g Methyliodid 3h auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Orangefarbene Kristalle.

Ausbeute: 33,5g (92 %)

DC: R_f = 0,43 (FM II)

Schmp.: 197°C Lit. [31]: 195°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3090, 3060, 2790, 1650, 1615, 1570, 1525, 1345, 1280, 1175, 1020, 855, 830, 815, 800, 750, 720, 670.

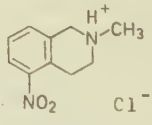
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,33 (s, 1H, -CH=$\overset{+}{N}$<); 9,12-8,33 (m, 4H, aromat. H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H); 8,25 (t, 1H, aromat. H, 7-H); 4,55 (s, 3H, =$\overset{+}{N}$-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel. Int./ %) = 190(0,4), 189(0,6/M^+, Kation), 175(5,9), 174(57), 147(9,3), 142(100), 141(12), 128(37), 127(41), 117(9,0), 116(45), 101(52), 91(23), 89 (30), 74(30), 73(20), 63(11), 51(16).

$C_{10}H_9N_2O_2^+ I^-$

Ber.	C	38,00	H	2,68	N 8,86
Gef.	C	37,98	H	2,84	N 8,65

2-Methyl-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumchlorid (3-HCl)



Darstellung nach der Literatur [32].

5g 2 wurden in 50ml Methanol/Wasser (1:1,V/V) suspendiert und unter Eiskühlung und Rühren mit 1,5g Natriumborhydrid in kleinen Portionen versetzt.Anschließend wurde noch 0,5h bei Raumtemp. gerührt,dann mit konz. Salzsäure angesäuert und das Methanol abdestilliert.Nach erneutem Alkalisieren mit 5proz. Natriumcarbonatlösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und das LM entfernt.Der Rückstand - ein rotes Öl - wurde kugelrohrdestilliert (Sdp.$_1$ 112°C), wobei die rote Farbe erhalten blieb.Durch Zugabe von konz. Salzsäure wurde das Hydrochlorid gebildet und aus Wasser umkristallisiert. Schwach rosa gefärbte Kristalle.

Ausbeute: 3,15g (88 %)

Schmp.: 262°C Lit.[32]: 260°C

DC: R_f = 0,49 (FM II)

IR-Spektrum (Hydrochlorid, KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080, 2950, 2680, 2490, 1616, 1525, 1480, 1415, 1355, 1190, 1140, 1075, 965, 900, 830, 810, 740, 645.

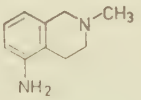
^{1}H-NMR-Spektrum (Base, $CDCl_3$): δ/ppm = 7,92-7,04 (m, 3H, aromat. H, 6-H, 7-H, 8-H); 3,62 (s, 2H, 1-H_2); 3,19(t, 2H, 4-H_2); 2,87(t, 2H, 3-H_2); 2,47 (s, 3H, $\overset{+}{N}$-CH_3).

Massenspektrum (Hydrochlorid, 100°C): m/e (rel. Int./ %) = 192(56, M^+), 191(100), 174(16), 160(15), 146(53), 145(89), 144(49), 132(27), 130(18), 120(20), 118(42), 117(24), 115 (27), 104(33), 103(45), 102(31), 91(71), 90(27), 89(36), 77(87), 65(47), 42(65).

$C_{10}H_{13}N_2O_2^+$ Cl^- (228,7)

Ber.	C	52,52	H	5,73	N 12,25
Gef.	C	52,30	H	5,71	N 12,21

5-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (4)



Darstellung nach der Literatur:
Methode [33], Konstanten [32].

Zu der auf 30-40°C erwärmten Lösung von 3g 3 und 2g 85proz. Hydrazinhydrat in 30ml Methanol wurden insgesamt 200mg Raney-Nickel in kleinen Portionen zugegeben und bis zur Beendigung der Gasentwicklung gerührt. Anschließend wurde noch 1h unter Rückfluß erhitzt, dann das Raney-Nickel abfiltriert und das LM entfernt. Der Rückstand wurde auf eine kurze Säule mit basischem Aluminiumoxid (3cm, ϕ 1,5cm) gegeben und mit Chloroform eluiert. Das LM wurde abdestilliert und der Rückstand aus Petrolether 60/80 umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 2,38g (93 %)

Schmp.: 55°C nach Sublimation i.Vak. bei 70°C/ 0,5 Torr
Schmp.: 75-77°C
Lit. [32]: 50-55°C

DC: R_f = 0,23 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3460, 3330, 3210, 2940, 2890, 2850, 2790, 1635, 1590, 1465, 1380, 1310, 1270, 1170, 1130, 1080, 915, 830, 770, 715.

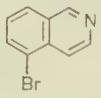
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 6,96 (t, 1H, aromat. H, 7-H); 6,47 (d, 2H, aromat. H, ^3J = 7,8 Hz, 6-H, 8-H); 3,51 (s, 4H, 2H austauschbar, $-NH_2$ und 1-H_2); 2,80-2,55 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,42 (s, 3H, ≥N-CH_3).

Massenspektrum (50°C): m/e (rel. Int./ %) = 162(29, M^+), 161(20), 146(8,8), 133(3,3), 120(12), 119(100), 118(29), 117(7,1), 104(3,3), 92(8,8), 91(21), 89(3,3), 81(4,4), 80 7,1), 77(6,1), 65(6,6), 51(3,3), 42(9,4), 39(3,9).

$C_{10}H_{14}N$ (162,6)

Ber.	C	74,03	H	8,70	N 12,27
Gef.	C	74,08	H	8,76	N 12,22

5-Bromisochinolin (5)



Darstellung nach der Literatur [34].

In einem 1000ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler wurden 150g Brom (0,95 Mol) über einen dampfbeheizten Rückflußkühler zu einem Gemisch von 200g Isochinolin (1,55 Mol) und 450g (3,4 Mol) wasserfr. Aluminiumchlorid zugetropft, sodaß das Brom als Dampf mit dem Gemisch in Kontakt trat und absorbiert wurde.Die Temperatur des Ansatzes wurde dabei auf 75°C gehalten und das Brom innerhalb von 5h zugegeben.Dann wurde das Gemisch langsam,unter Rühren auf Eis gegossen und mit Natronlauge versetzt,bis sich alles Aluminiumsalz als

Aluminat gelöst hatte.Anschließend wurde mit Ether ausgeschüttelt und das LM i.Vak. entfernt.Nach dem Abdestillieren des nicht umgesetzten Isochinolins wurde das 5-Bromisochinolin i.Vak. in einen Schwertkühler destilliert (Sdp.$_{0,1}$ 95°C) und aus Petrolether 40/60 umkristallisiert.Farblose Kristalle.

Ausbeute: 120g (61 %, bezogen auf Brom)

Schmp.: 82-84°C Lit. [34]: 82-84°C

DC: R_f = 0,53 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1620, 1580, 1485, 1370, 1270, 1200, 1140, 960, 820, 790, 750, 675.

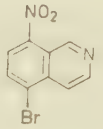
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,25 (s, 1H, aromat. H, 1-H); 8,68 (d, 1H, aromat. H, ^3J = 6,0 Hz, 3-H); 7,98 (d, 3H, aromat. H, ^3J = 6,0 Hz, 4-H, 6-H, 8-H); 7,47 (t, 1H, aromat. H, 7-H).

Massenspektrum: m/e (rel. Int./ %) = 209/207 (100/74, M^+), 182(4,2), 180(3,2), 128(47), 127(8,9), 102(7,9), 101(22), 100(15), 99(11), 98(10), 75(42), 74(28), 73(7,9), 63(16), 62(14), 61(12), 51(24), 50(23), 49(6,8), 39(9,5), 38(14).

C_9H_6BrN (208,1)

Ber.	C	51,96	H	2,91	N 6,73
Gef.	C	52,32	H	3,05	N 6,76

5-Brom-8-nitroisochinolin (6)



Darstellung nach der Literatur [35].

Eine Lösung von 30g Kaliumnitrat in 250ml konz. Schwefelsäure wurde innerhalb von 10 Min portionsweise zu einer wassergekühlten Lösung von 50g 5 in 300ml konz. H_2SO_4 gegeben und das Gemisch anschließend noch 1h bei Raumtemp. gerührt.Dann wurde die Lösung auf Eis gegossen,mit Ammoniak

alkalisiert und der Niederschlag abfiltriert,mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schließlich wurde aus Methanol umkristallisiert.Gefärbte Verunreinigungen wurden durch Aufkochen mit Aktivkohle entfernt.Gelbweiße Kristalle.

Ausbeute: 55g (90 %)

Schmp.: 139-140°C Lit. [35]: 139-141°C

DC: R_f = 0,62 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080, 3050, 3030, 1580, 1525, 1505, 1485, 1350, 1260, 1220, 1110, 1000, 920, 860, 815, 735.

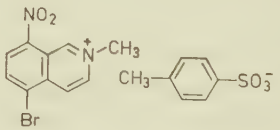
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,96 (s, 1H, aromat. H, 1-H); 8,79 (d, 1H, aromat. H, ^3J = 6,0 Hz, 3-H); 8,24-7,94 (m, 3H, aromat. H, 4-H, 6-H, 7-H).

Massenspektrum: m/e (rel. Int./ %) = 254/252(16/16, M^+), 224(15), 222(15), 196(48), 194(52), 169(8,0), 167(8,0), 143(8,0), 128(15), 127(100), 126(20), 116(12), 115(69), 114(15), 101(13), 100(65), 99(56), 98(40), 88(17), 87(16), 76(13), 75(20), 74(63), 63(12), 62(6), 61(11), 50(17).

$C_9H_5BrN_2O_2$ (253,1)

Ber.	C	42,72	H	1,99	N 11,07
Gef.	C	42,45	H	2,14	N 11,06

5-Brom-2-methyl-8-nitroisochinolinium-p-toluolsulfonat (7-Tosylat)



Darstellung nach der Literatur [36].

55g 6 wurden in 250ml Dimethylformamid unter Erwärmen auf 120°C gelöst.Nach Zugabe von 45g p-Toluolsulfonsäuremethylester wurde noch 3h bei 120°C gerührt.Dann wurde das Gemisch 1d im Kühlschrank ste-

hengelassen,die entstandenen Kristalle abfiltriert,mehrmals mit Aceton und mit Ether gewaschen und getrocknet.Umkristallisiert aus DMF.Hellbeige Nadeln.

Ausbeute: 89g (93 %)

Schmp.: 250°C Lit [36]: 252°C

DC: R_f = 0,62 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100, 1655, 1610, 1530, 1515, 1380, 1335, 1195, 1120, 1035, 1010, 925, 870, 815, 735, 680.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3COOD): δ/ppm = 10,37 (s, 1H, $-CH=\overset{+}{N}<$); 8,93/8,75 (AB, 2H, $|J_{AB}|$= 7,2 Hz, aromat. H, 3-H, 4-H); 8,58 (s, 2H, aromat. H, 6-H, 7-H); 7,70/7,46 ($[AB]_2$ erscheint als AB, 4H, aromat. H, $|J_{AB}|$= 8,8 Hz, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H); 4,76 (s, 3H, $=\overset{+}{N}(CH_3)-$); 2,21 (s, 3H, $Ar-CH_3$).

Massenspektrum: m/e (rel. Int./ %) = M^+ fehlt, 262(7,0), 254/252(25/25, M^+-15), 224(20), 222(20), 208(7,3), 206(6,7), 196(52), 194(53), 186(11), 172(28), 169(8,2), 167(7,6), 157(7,3), 156(9,7), 155(73), 143(5,5), 128(9,7), 127(55), 126(12), 116(7,6), 115(30), 114(8,2), 108(13), 107(23), 100(26), 99(22), 98(14), 96(11), 94(13), 92(15), 91(100), 90(9,4), 89(7,8), 82(22), 81(20), 79(21), 77(19), 75(11), 74(22), 65(36), 63(19), 62(11), 51(8,8), 50(12), 39(7,0).

$C_{10}H_8BrN_2O_2^+$ $C_7H_7SO_3^-$ (439,3)

Ber.	C	46,48	H	3,44	N 6,38
Gef.	C	46,61	H	3,55	N 6,31

5-Brom-2-methyl-8-nitroisochinoliniumchlorid (7-Cl)

In eine Lösung von 200mg des Dimers 91 in 20ml Chloroform wurde HCl eingeleitet und nach Zusatz von 20ml Ether über Nacht stehengelassen.Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 160mg

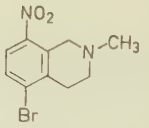
Schmp.: 234°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3090, 3050, 3020, 2990, 1650, 1610, 1530, 1510, 1450, 1370, 1340, 1310, 1270, 1205, 1175, 1120, 1100, 1035, 925, 880, 840, 810, 735, 715, 685.

$C_{10}H_8BrN_2O_2^+ Cl^-$ (303,5)

Ber.	C	39,57	H	2,66	N 9,23
Gef.	C	39,36	H	2,64	N 9,12

5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (8)



8g 7 wurden in einem Gemisch von 80ml Methanol und 20ml Wasser gelöst.Dazu wurde unter Rühren bei Raumtemp. Natriumborhydrid in kleinen Portionen gegeben.Der dabei auftretende Niederschlag wurde jeweils mit verd. Salzsäure wieder in Lösung gebracht.Es wurde solange $NaBH_4$ zugegeben, bis kein Niederschlag mehr auftrat und die braune Lösung sich weitgehend entfärbt hatte.Anschließend wurde mit Salzsäure angesäuert,das Methanol abdestilliert,die wäßrige Lösung alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt.Das LM wurde entfernt und die Substanz aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.Farblose Nadeln,die sich am Licht langsam schokoladenbraun färben.

Ausbeute: 4g (81 %)

Schmp.: 89°C

DC: R_f = 0,62 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2980, 2950, 2840, 2800, 2770, 1600, 1560, 1520, 1430, 1380, 1340, 1280, 1270, 1175, 1140, 1120, 1070, 955, 900, 820, 795, 745.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,69/7,55 (AB, 2H, aromat. H, $|J_{AB}|$ = 8,4 Hz, 6-H, 7-H); 3,82 (s, 2H, 1-H_2); 3,10-2,65 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,48 (s, 3H, ≥N-CH_3).

Massenspektrum (50°C): m/e (rel. Int./ %) = 272/270(1,2/1,2 M^+), 255(44), 253(44), 225(100), 223(100), 182(5,6), 180 (5,2), 145(8,8), 144(44), 143(11), 142(9,2), 129(6,4), 117 (5,2), 116(6,4), 115(11), 104(6,0), 103(12), 102(23), 101 (9,6), 91(5,2), 90(11), 89(12), 77(15), 76(14), 75(14), 74(7,2), 71(6,0), 65(5,6), 63(12), 51(14), 50(7,2), 44(8,0), 42(56), 39(9,2).

$C_{10}H_{11}BrN_2O_2$ (271,1)

Ber.	C	10,33	H	44,30	N 4,09
Gef.	C	10,31	H	44,47	N 4,10

5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium=chlorid (8-HCl)

Darstellung:

a) 3,5g 7-Tosylat wurde mit Natronlauge alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt.Der durch Einleiten von HCl in die etherische Phase erhaltene Niederschlag wurde mehrfach aus Methanol/Isopropanol (1:1,V/V) umkristallisiert.

Ausbeute: 28 %

Schmp.: 252°C

b) In eine etherische Lösung von 8 wurde HCl eingeleitet und der Niederschlag wie unter a) angegeben umkristallisiert.

Schmp.: 257°C

Im Gegensatz zur Base ist das Hydrochlorid nicht lichtempfindlich.

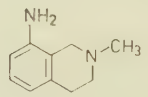
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080, 3020, 2990, 2940, 2910, 2670, 2590, 2550, 2490, 2390, 1600, 1560, 1520, 1480, 1430, 1415, 1370, 1335, 1285, 1265, 1200, 1190, 1170, 1130, 1075, 1060, 1025, 990, 970, 955, 895, 855, 795, 750.

$C_{10}H_{12}BrN_2O_2^+$ Cl^- (307,6)

Ber.		C	39,05	H	3,93	N 9,11
Gef.	a)	C	39,32	H	3,92	N 8,99
Gef.	b)	C	38,76	H	3,90	N 9,33

8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (9)

Darstellung nach der Literatur [36].



In 200ml Eisessig wurden 25g des Salzes 7 und eine äquivalente Menge Ammoniumacetat (4,4g) gelöst.Die Lösung wurde bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (ca. 12h) über einem Mischkatalysator aus 1g PtO_2 und 8g Pd auf $CaCO_3$ (10% Pd) bei einem Druck von 2,7 x 10^5 Pascal hydriert.Danach wurde der Katalysator abfiltriert,das Filtrat eingeengt,unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak alkalisiert und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wurde vom LM befreit,im Kugelrohr destilliert (Sdp.$_{0,01}$ 140°C) und aus Petrolether 40/60 umkristallisiert.Farblose Nadeln.

Ausbeute: 4,7g (51 %)

Schmp.: 60-61°C Lit. [36]: 62-63°C

Monoperchlorat: Schmp.: 180-181°C

DC: R_f = 0,25 (FM II)

IR-Spekrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3370, 3180, 3040, 2920, 2850, 2790, 1630, 1595, 1470, 1380, 1350, 1290, 1270, 1140, 1130, 1075, 900, 770, 715.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 6.96 (t, 1H, aromat. H, 6-H); 6,57 und 6,48 (2d, 2H, aromat, H, ^3J = 8,0 Hz für beide, 5-H und 7-H); 3,45 (s, 2H, austauschbar, $-NH_2$); 3,34 (s, 2H, 1-H_2); 2,96-2,53 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,48 (s, 3H, ≥N-CH_3).

Massenspektrum (40°C): m/e (rel. Int./ %) = 162(61, M^+), 161(85), 159(8,8), 146(15), 145(41), 144(8,5), 135(9,8), 120(17), 119(100), 118(34), 117(9,8), 104(5,4), 92(8,8), 91(19), 80(5,4), 77(9,1), 65(8,1), 51(5,1), 42(16), 39(6,8).

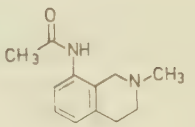
$C_{10}H_{14}N_2$ (162,2)

Ber.	C	74,03	H	8,70	N 17,27
Gef.	C	74,08	H	8,75	N 17,35

Monoperchlorat: $C_{10}H_{15}N_2^+ ClO_4^-$

Ber.	C	45,72	H	5,76	N 10,66
Gef.	C	45,58	H	5,76	N 10,58

N-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-isochinolyl)-acetamid (10)



3,4g 9 wurden mit 20ml Acetanhydrid versetzt,wobei sich das Gemisch von selbst stark erwärmte.Nach 0,5h wurde das Acetanhydrid i.Vak. abdestilliert,der Rückstand mit Ammoniak alkalisiert und 5x mit Methylenchlorid ausgeschüttelt.Nach dem Abdestillieren des LM wurde aus Cyclohexan umkristallisiert.Farblose Substanz.

Ausbeute: 3,3g (77 %)

Schmp.: 123°C

DC: R_f = 0,15 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3230, 3050, 2940, 2840, 2800, 1650, 1610, 1540, 1460, 1380, 1350, 1300, 1270, 1140, 1080, 1060, 995, 890, 780, 740.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,40 (s, breit, 1H, austauschbar, Ar-NH-C(=O)); 7,17/7,08/6,99 ("t", 3H, aromat. H, 5-H, 6-H, 7-H); 3,38 (s, 2H, 1-H_2); 2,98-2,52 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N<); 2,44 (s, 3H, >N-CH_3); 2,08 (s, 3H, CH_3-C(=O)).

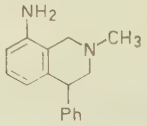
Massenspektrum (100°C): m/e (rel. Int./ %) = 204(12, M^+), 189(5,2), 161(14), 147(13), 146(100), 145(13), 130(6,5), 119(19), 118(9,6), 91(9,1), 77(7,0), 65(5,6), 43(39), 42(28).

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204,3)

Ber.	C	70,65	H	7,90	N 13,71
Gef.	C	70,50	H	7,90	N 13,75

8-Amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (11)

(Nomifensin)



Freisetzung der Base aus dem Hydrogenmaleinat:

5g Salz wurden in Wasser suspendiert mit 5proz. Natriumcarbonatlösung alkalisiert und 3x mit Chloroform ausgeschüttelt.Nach dem Abziehen des LM kristallisierte die Base bei Zugabe von Ethanol.Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol wurde bei 45°C i.Vak. getrocknet.Farblose Substanz.

Ausbeute: 3,16g (94 %)

Schmp.: 84-85°C Lit.[37]: 84-85°C

DC: R_f = 0,34 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3370, 3300, 3200, 3020, 2920, 2830, 2780, 2680, 1620, 1580, 1490, 1465, 1450, 1370, 1315, 1290, 1130, 1080, 1060, 1025, 885, 790, 765, 730, 700.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,19 (s, 5H, aromat. H, C_6H_5); 6,77 (t, 1H, aromat. H, 6-H); 6,47 und 6,03 (2d, 2H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz für beide 5-H und 7-H); 4,74 (s, 2H, austauschbar, $-NH_2$); 4,08 (t, 1H, 4-H); 3,35 (s, 2H, 1-H_2); 2,90-2,40 (m, 2H, 3-H_2); 2,33 (s, 3H $\geq$N-CH_3).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,21 (s, 5H, aromat. H, C_6H_5); 6,90 (t, 1H, aromat. H, 6-H); 6,51 und 6,33 (2d, 2H, aromat. H, ^3J = 7,2 Hz für beide 5-H und 7-H); 4,22 (q, 1H, 4-H); 3,49(2H, austauschbar, überlagert, $-NH_2$); 3,54/ 3,38 (AB, 2H, $|J_{AB}|$= 15,2 Hz, 1-H_2); 3,07-2,48 (m, 2H, 3-H_2); 2,45 (s, 3H,$\geq$N-CH_3).

Massenspektrum (60°C): m/e (rel. Int./ %) = 239(14), 238(67, M^+), 237(13), 221(4,4), 196(14), 195(77), 194(100), 193(13), 180(5,6), 179(7,2), 178(15), 177(5,1), 165(5,1), 146(3,8), 96,5(7,7), 89(3,3), 42(4,4).

$C_{10}H_{18}N_2$ (238,3)

Ber.	C	80,63	H	7,61	N 11,75
Gef.	C	80,59	H	7,86	N 11,59

8-Amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroischinolinium=perchlorat (11-$HClO_4$)

Eine ethanolische Lösung von 11 wurde mit Perchlorsäure versetzt und das Salz mit Ether ausgefällt.Umkristallisiert aus Ethanol/Ether.

Schmp.: 216-217°C

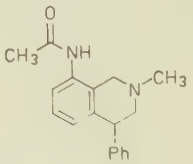
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3360, 3300, 3010, 2720, 2580, 1590, 1485, 1460, 1450, 1335, 1300, 1280, 1200, 1090, 985, 935, 905, 880, 855, 835, 790, 765, 735, 700, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,86 (s, breit, 1H, austauschbar, -$\overset{+}{N}$H-); 7,42-7,24 (m, 5H, aromat. H, -C_6H_5); 6,93 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 7,2 Hz, 6-H); 6,01 und 6,51 (2d, 2H, aromat. H, ^3J = 7,2 Hz für beide, 5-H und 7-H); 4,9 (s, breit, austauschbar, -NH_2); 4,56-4,23 (m, 3H, 4-H und 1-H_2); 3,88-3,51 (m, 2H, 3-H_2); 3,01 (s, 3H, $\geq\overset{+}{N}$-CH_3).

$C_{16}H_{19}N_2^+ \ ClO_4^-$ (338,8)

Ber.	C	56,72	H	5,65	N 8,27
Gef.	C	56,64	H	5,81	N 8,33

N-(2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-isochinolyl)-acetamid (12)



2g 11 wurden mit 30ml Acetanhydrid 10 Min unter Rückfluß erwärmt. Überschüssiges Acetanhydrid wurde i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Ammoniak alkalisiert. Der entstanden Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Aceton/Wasser (1:2,V/V) umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 2,2g (93 %)

Schmp.: 150-152°C Lit.[37]: 146-148°C

DC: R_f = 0,20 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3170, 3030, 2940, 2790, 1680, 1585, 1540, 1490, 1470, 1455, 1370, 1305, 1290, 1130, 1090, 1040, 890, 790, 730, 700, 680.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,46-6,70 (m, 8H, aromat. H, -C_6H_5, 5-H, 6-H, 7-H); 4,25 (t, 1H, 4-H); 3,65/3,44 (AB, 2H, $|J_{AB}|$= 11,4 Hz, 1-H); 3,10-2,50 (m, 2H, 3-H_2); 2,43 (s, 3H, $\geq$N-CH_3); 2,14 (s, 3H, CH_3-C(=O)-).
(Das Amidproton war nicht lokalisierbar)

Massenspektrum (160°C): m/e (rel. Int./ %) = 280(11, M^+), 279(4,8), 237(5,5), 223(19), 222(100), 195(12), 194(55), 193(19), 180(6,1), 179(17), 178(71), 177(9,0), 176(11), 167(5,5), 166(6,5), 165(17), 159(6,8), 152(9,0), 146(7,4), 144(6,1), 131(13), 130(5,2), 128(5,5), 118(5,8), 117(10), 115(7,4), 91(12), 89(6,1), 77(9,0), 65(5,8), 51(6,1), 44 (14), 43(61), 42(26), 40(81).

$C_{18}H_{20}N_2O$ (280,4)

Ber.	C	77,11	H	7,19	N 9,99
Gef.	C	76,81	H	7,37	N 9,90

Allgemeine Vorschrift für die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung [38]

4 Oxidationsäquivalente gelbes Quecksilber(II)-oxid - berechnet auf die jeweils eingesetzte Substanz - wurden zu 20ml einer wäßrigen Lösung der äquivalenten Menge Dinatriumethylendiamintetraacetat gegeben und unter magnetischem Rühren gelöst.Die Dehydrierung wurde in wäßriger Lösung*), oder unter Zusatz von 20ml Ethanol in 50proz. wäßriger Lösung durchgeführt.Dazu wurde zunächst unter Rückfluß und N_2-Begasung auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt,anschliessend 1,0g Ausgangssubstanz zugegeben und dann 1h erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgeschiedenes Quecksilber und ausgefallene Ethylendiamintetraessigsäure abfiltriert. 50proz. wäßrige Lösungen wurden am Rotationsverdampfer vom Ethanol befreit.

*) 4, 9 und 10 wurden in wäßriger Lösung dehydriert.

Aufarbeitung:

Die wäßrige Phase wurde mit 3N-NaOH alkalisiert [+)] und mehrmals mit einem organischen Lösungsmittel (s. Tabelle 11) extrahiert.Nach dem Trocknen über wasserfr. Na_2SO_4 wurden die organischen Phasen filtriert und das LM abdestilliert.

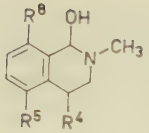
Bestimmung des abgeschiedenen Quecksilbers:

Der Niederschlag wurde zur Entfernung von freier Ethylendiamintetraessigsäure mit Natronlauge und Wasser gewaschen. Dann wurde das Quecksilber,zusammen mit dem,in den Rückflußkühler sublimierten Anteil,in konz. HNO_3 gelöst.Die Lösung wurde in einen 100ml-Meßkolben überführt,mit Wasser aufgefüllt und der Quecksilbergehalt durch rhodanometrische Titration von 20,00ml dieser Lösung ermittelt [81)].

+) 10 und 12 wurden mit 5proz. Na_2CO_3-Lösung alkalisiert.

81) W. Poethke, Praktikum der Maßanalyse, Verlag Harri Deutsch, Zürich und Frankfurt a. M. 1973.

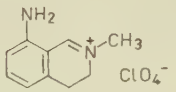
Tabelle 11:

 Ausgangssubstanz	eingesetzte Oxidationsäquivalente HgO für 1g Substanz (Hg-abscheidung*))	Extraktionsmittel (mg Rohprodukt)	Endprodukte (Ausbeute %)
9 R^4= R^5= H R^8= NH_2	4 (2,68g) 112 %	Benzol (910mg 13)	Iminiumsalz 15 (86 %) oder Dimer 17 (82 %)
11 R^4= Phenyl R^5= H R^8= NH_2	4 (1,82g) 128 %	Cyclohexan (890mg 14)	Iminiumsalz 16 (75 %) oder Dimer 18 (52 %)
10 R^4= R^5= H R^8= NH-Acetyl	4 (2,12g) 120 %	1) Benzol 2) CH_2Cl_2 (560mg)	Iminiumsalz 25 (46 %)
12 R^4= Phenyl R^5= H R^8= NH-Acetyl	4 (1,54g) 130 %	Benzol (480mg)	Iminiumsalz 26 (43 %) und Isochinolon 28 (10 %,Sek.prod.)
4 R^4= R^8= H R^5= NH_2	4 (2,68g) 110 %	CH_2Cl_2 (730mg)	Iminiumsalz 36 (30 %) und Lactame 34 + 35 (28 %,Sek.prod.)
	2 (1,34g) (96 %)	CH_2Cl_2 (540mg)	Iminiumsalz 36 (47 %)
3 R^4= R^8= H R^5= NO_2	4 (2,25g) (163 %)	CH_2Cl_2 (610mg)	Lactam 37 (55 %)

*) 2 Oxidationsäquivalente HgO ≙ 100 %.

8-Amino-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat

(15-ClO_4)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 9 in Wasser.Aus dem erhaltenen Rohprodukt wurde das Perchlorat gebildet und aus Ethanol umkristallisiert.Gelbe Nadeln.

Ausbeute: 86 %

Schmp.: 173-175°C

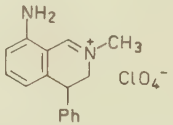
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3460, 3380, 3270, 3170, 1650, 1610, 1580, 1490, 1460, 1420, 1300, 1265, 1235, 1170, 1100 (breit), 800, 780, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,06 (s, 1H, $-CH=\overset{+}{N}<$); 7,34 (q, 1H, aromat. H, $^3J_1$= 9,0 Hz, $^3J_2$= 7,2 Hz, 6-H); 6,80 (s, 2H, austauschbar,$-NH_2$); 6,65 und 6,45 (2d, 2H, aromat. H, $^3J_1$= 9,0 Hz, $^3J_2$= 7,2 Hz, 5-H und 7-H); 3,81 (t, 2H, 3-H_2); 3,60 (s, 3H, $=\overset{+}{N}-CH_3$); 2,97 (t, 2H, 4-H_2).

$C_{10}H_{13}N_2^+$ ClO_4^- (260,7)

Ber.	C	46,08	H	5,03	N 10,75
Gef.	C	46,05	H	4,98	N 10,72

8-Amino-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat (16-ClO_4)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 11. Nach dem Ausschütteln in Cyclohexan wurde das LM abgezogen und aus dem Rückstand das Perchlorat gebildet.Umkristallisiert aus Ethanol.Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 75 %

Schmp.: 196-197°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3440, 3360, 3250, 1640, 1600, 1565 1480, 1450, 1295, 1255, 1080 (breit), 800, 770, 700, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,17 (s, 1H, -CH=$\overset{+}{N}$<); 7,42-7,18 (m, 6H, aromat. H, -C_6H_5 und 6-H); 6,98 (s, 2H, austauschbar, -NH_2); 6,71 und 6,06 (2d, 2H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz für beide, 5-H und 7-H); 4,46 (t, 1H, 4-H); 4,06 (d, 2H, 3-H_2); 3,59 (s, 3H, =$\overset{+}{N}$-CH_3).

$C_{16}H_{17}N_2^+ ClO_4^-$ (336,8)

Ber.	C	57,06	H	5,09	N 8,32
Gef.	C	56,93	H	5,08	N 8,30

8-Amino-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydroisochinolinium-chlorid (16-Cl)

Das Salz wurde auf zwei Wegen erhalten:

a) Bei dem Versuch das Carbinolaminrohprodukt 14 mit Hydroxylammoniumchlorid umzusetzen.

b) Bei dem Versuch,aus dem Oxim 70 durch Einleiten von HCl ein Salz zu bilden.Das dabei erhaltene Rohprodukt 73 lieferte beim Umkristallisieren 16-Cl.

Umkristallisiert aus Isopropanol oder Ethanol/Ether

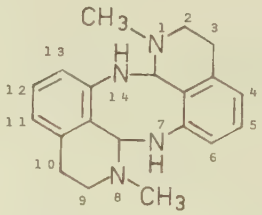
Schmp.: 180-181°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3300, 3120, 1640, 1610, 1565, 1485, 1455, 1440, 1405, 1360, 1325, 1295, 1255, 1165, 1125, 1105, 1080, 1060, 1045, 1030, 1000, 920, 895, 875, 805, 780, 750, 730, 710, 650.

$C_{16}H_{17}N_2^+ Cl^-$ (272,8)

Ber.	C	70,45	H	6,28	N 10,27
Gef.	C	70,15	H	6,47	N 10,16

1,2,3,7,7a,8,9,10,14,14a-Decahydro-1,8-dimethyl-diisochinolino[1,8-b,c:1,8-f,g]-1,5-diazocin (17)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 9 in Wasser. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Methylenchlorid/Ether/Petrolether 60/80 umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 82 %

Schmp.: 182-183°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3480, 3040, 2930, 2860, 2710, 1595, 1520, 1470, 1445, 1420, 1380, 1340, 1300, 1280, 1265, 1225, 1140, 1075, 1060, 1035, 980, 910, 760, 725, 645, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 6,90 (t, 2H, aromat. H, ^3J = 7,5 Hz, 5-H/12-H); 6,68 und 6,21 (2d, 4H, aromat. H, ^3J = 7,5 Hz, 4-H/11-H und 6-H/13-H); 5,12/3,27 (AB, 4H, $|J_{AB}|$ = 8,0 Hz, 2x -NH-, nicht austauschbar, 7a-H/14a-H, 1 Signal); 2,95-2,40 (m, 8H, 2-H_2/9-H_2 und 3-H_2/10-H_2); 2,35 (s, 6H, 2x ≥N-CH_3).

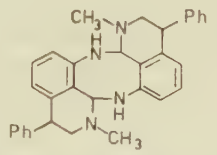
Massenspektrum (180°C): m/e (rel. Int./ %) = 320(5,6, M^+), 305(2,3), 277(1,2), 274(1,2), 262(1,2), 174(2,3), 173(7,8), 171(2,5), 162(14), 161(82), 159(100), 146(8,8), 145(18), 144(17), 143(7,0), 133(5,8), 132(7,1), 131(8,8), 120(11), 119(7,0), 118(7,9), 91(5,8), 77(4,8), 42(7,4).

$C_{20}H_{24}N_4$ (320,4)

Ber.	C	74,97	H	7,55	N 17,48
Gef.	C	74,74	H	7,60	N 17,29

1,2,3,7,7a,8,9,10,14,14a-Decahydro-1,8-dimethyl-3,10-diphenyl-diisochinolino[1,8-b,c:1,8-f,g]-1,5-diazocin (18)

Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 11. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Methylenchlorid/Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 52 %

Schmp.: 215-216°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3420, 3060, 3030, 2940, 2880, 2790, 1590, 1510, 1490, 1470, 1450, 1315, 1295, 1265, 1220, 1210, 1125, 1060, 1030, 1000, 790, 750, 700.

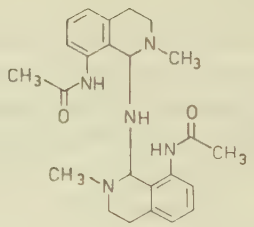
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,30-6,79 und 6,28 (m, 14H und d, 2H, ^3J = 8,0 Hz, aromat. H, 2x $-C_6H_5$, 4-H, 5-H, 6-H, 11-H, 12-H, 13-H); 5,15/4,41 (AB, 4H, $|J_{AB}|$ = 6,4 Hz, 2x -NH-, nicht austauschbar, 7a-H/14a-H, 1 Signal); 4,20 (q, 2H, 3-H/10-H, X-Teil eines ABX-Systems mit $|J_{AX}|$ = 11,5 Hz, $|J_{BX}|$ = 7,5 Hz); 3,39-2,76 (m, 4H, 2-H_2/9-H_2, AB-Teil eines ABX-Systems mit ν_A = 3,21, ν_B = 2,89 und $|J_{AB}|$ = 12 Hz); 2,50 (s, 6H, 2x $\geq N-CH_3$).

Massenspektrum (240°C): m/e (rel. Int./ %) = 473(18), 472 (51, M^+), 458(5,3), 457(14, 429(8,0), 428(7,5), 238(14), 237(21), 236(63), 235(100), 222(6,9), 221(14), 220(13), 219 (17), 195(17), 194(25), 193(9,2), 178(8,0), 165(8,0), 159 (16), 119(6,9), 118(11), 108(6,3), 91(5,7), 77(5,7), 59(6,9), 44(13), 42(5,7), 41(6,9).

$C_{32}H_{32}N_4$ (472,6)

Ber.	C	81,32	H	6,82	N 11,85
Gef.	C	81,01	H	7,01	N 11,61

1,1'-Iminobis-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-isochinolyl-acetamid) (20)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 10. Die Verbindung entstand beim Alkalisieren des Ansatzes mit konz. Ammoniak.Die Lösung wurde 3x mit Benzol und 2x mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der org. Phasen wurden die LM abdestilliert und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert.Farblose Kristalle.

Ausbeute: 56 %

Schmp.: 144-146°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3340, 3250, 3190, 1030, 2940, 2880, 2810, 1690, 1605, 1590, 1535, 1470, 1425, 1365, 1310, 1275, 1245, 1210, 1115, 1080, 1030, 1000, 960, 880, 810, 775, 655.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6/CD_2Cl_2, 1:1): δ/ppm = 9,80 (s, 2H, austauschbar, 2x Ar-NH-C(=O)); 7,84 (q, 2H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, ^4J = 0,8 Hz, 7-H, 7'-H); 7,13 (t, 2H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, 6-H, 6'-H); 6,79 (q, 2H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, ^4J = 0,8 Hz, 5-H, 5'-H); 4,49 (d, 2H, ^3J = 7,2 Hz, nach D_2O-Austausch s, 2H, 1-H, 1'-H); 3,55-2,66 (m, 9H, 1H austauschbar, R-NH-R', 2x Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,48 (s, 6H, 2x ≥N-CH_3); 2,14 (s, 6H, 2x O=C-CH_3).

CI-Massenspektrum (170°C): ab m/e 200 (rel. Int./ %) = 422(0,1), 421(0,2), 418(0,1), 408(0,6), 407(2,6), 406(0,9), 405(2,6), 404(1,5), 403(1,1), 344(0,5), 269(0,5), 223(0,6), 219(1,7), 218(2,2), 217(1,7), 216(2,2), 215(1,5), 205(15), 204(16), 203(100), 202(28), 201(67).

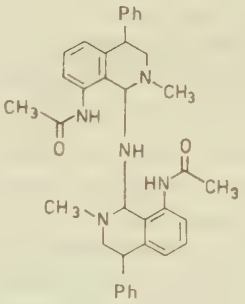
EI-Massenspektrum (180°C) m/e (rel. Int./ %) = 218(1,0), 203(5), 202(21), 201(6), 188(14), 187(100), 172(5), 159 (8), 145(7), 144(39), 143(5), 130(6), 118(5), 116(6), 105(5), 90(5), 89(5), 77(8), 63(8), 51(6), 43(33), 42(36).

$C_{24}H_{31}N_5O_2$ (421,5)

Ber.	C	68,38	H	7,41	N 16,61
Gef.	C	68,51	H	7,43	N 16,56

1,1'-Iminobis-(2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-isochinolylacetamid) (22)

Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 12. Der Ansatz wurde mit konz. Ammoniak alkalisiert und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der org. Phase wurde das LM abdestilliert und der Rückstand aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 71 %

Schmp.: 136°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3260, 3190, 3130, 3060, 2940, 2880, 2810, 1690, 1605, 1585, 1530, 1490, 1470, 1450, 1425, 1365, 1320, 1305, 1280, 1260, 1240, 1215, 1180, 1120, 1080, 1035, 995, 965, 915, 880, 850, 795, 760, 740, 705, 655.

Massenspektrum (160°C) m/e (rel. Int./ %) = 294(1,1), 280 (8,1), 279(8,6), 278(33), 277(41), 263(21), 235(12), 222 (97), 220(100), 209(4,3), 261(9,2), 194(5,9), 178(16), 176(11).

Ein CI-MS ergab keine Signale bei höheren MZ als das EI-MS.

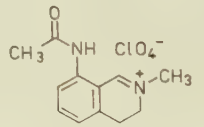
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,92 (s, 2H, austauschbar, 2x Ar-NH-C(=O)); 7,84 (d, 2H, aromat. H, ^{3}J = 8,0 Hz, 7-H, 7'-H); 7,29 ("s", 10H, aromat. H, 2x -C_6H_5); 7,07 (t, 2H, aromat. H, ^{3}J = 8,0 Hz, 6-H, 6'-H); 6,41 (d, 2H, aromat. H, ^{3}J = 8,0 Hz, 5-H, 5'-H); 4,64 (s, 3H, nach D_2O-Austausch 2H, 1-H, 1'-H und R-NH-R'); 4,31-4,17 (m, 2H, 4-H, 4'-H); 3,73-3,40 und 3,08-2,86 (2m, 4H, 3-H_2, 3'-H_2); 2,61 (s, 6H, 2x >N-CH_3); 2,11 (s, 6H, 2x O=C-CH_3).

$C_{36}H_{39}N_5O_2$ (573,7)

Ber.	C	75,36	H	6,85	N 12,20
Gef.	C	75,24	H	6,83	N 12,17

8-Acetamido-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat

(25-ClO_4)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 10 in Wasser. Nach dem Alkalisieren mit Ammoniak wurde mit Benzol und Methylenchlorid extrahiert. Die LM wurden abgezogen und das Perchlorat aus dem Rückstand gebildet. Umkristallisiert aus Isoproanol. Schwach gelbgrün gefärbte Nadeln.

Ausbeute: 46 %

Schmp.: 151°C

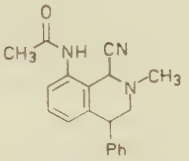
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3330, 3040, 1700, 1665, 1605, 1580, 1530, 1470, 1425, 1375, 1285, 1270, 1240, 1220, 1170, 1100 (breit), 1030, 810, 780, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,30 (s, 1H, austauschbar, O=C-NH-Ar); 9,07 (s, 1H, -CH=$\overset{+}{N}$<); 7,74 (t, 1H, ^{3}J = 7,2 Hz, aromat. H, 6-H); 7,24 und 7,44 (2d, 2H, aromat. H, ^{3}J = 7,2 Hz für beide, 5-H und 7-H); 3,97 (t, 2H, ^{3}J = 8,0 Hz, 3-H); 3,78 (s, 3H, =$\overset{+}{N}$-CH_3); 3,19 (t, 2H, ^{3}J = 8,0 Hz, 4-H); 2,15 (s, 3H, O=C-CH_3).

$C_{12}H_{15}N_2O^+ \; ClO_4^-$ (302,7)

Ber.	C	47,61	H	4,99	N 9,25
Gef.	C	47,43	H	4,98	N 8,95

N-(1-Cyano-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-isochinolinyl)-acetamid (26)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 12. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 2proz. Salzsäure gelöst.Ungelöste Bestandteile wurden abfiltriert,die Lösung mit $NaHCO_3$ auf pH 8 gebracht und mit einer gesättigten KCN-Lösung versetzt.Es entstand ein Niederschlag,der in Ether ausgeschüttelt wurde.Nach dem Abziehen des LM wurde aus Methylenchlorid/Petrolether 40/60 umkristallisiert.Farblose Kristalle.

Ausbeute: 43 %

Schmp.: 163-167°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3340, 3240, 3030, 2980, 2950, 2880, 2860, 2810, 2780, 2220, 1650, 1610, 1590, 1530, 1495, 1470, 1450, 1310, 1280, 1220, 1185, 1140, 1090, 1065, 1035, 1010, 980, 880, 860, 805, 770, 750, 700.

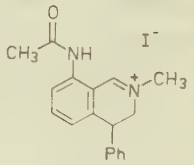
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,50-6,74 (m, 9H, 1H austauschbar, O=C-NH-Ar, 8 aromat. H, $-C_6H_5$, 6-H, 7-H, 8-H); 4,97/4,94 (2s, 1H, 1-H, Rotamere); 4,41-4,04 (m, 1H, X-Teil eines ABX-Systems, 4-H); 3,24-2,63 (m, 2H, AB-Teil eines ABX-Systems, 3-H_2); 2,58/2,50 (2s, 3H, $\geq N-CH_3$); 2,21 (s, 3H, O=C-CH_3).

Massenspektrum (115°C): m/e (rel. Int./ %) = 305(8,7 M^+), 304(31), 280(6,5), 279(17), 278(57), 277(24), 264(25), 263(100), 262(52), 248(7,8), 247(6,1), 236(7,0), 235(21), 234(10), 222(14), 221(18), 228(87), 219(24), 218(11), 206(6,5), 204(6,5), 194(17), 194(10), 178(11), 172(17), 165(16), 115(6,5), 91(14), 77(6,5), 43(11), 42(12).

$C_{19}H_{19}N_3O$ (305,4)

Ber.	C	74,73	H	6,27	N 13,76
Gef.	C	74,84	H	6,44	N 13,85

8-Acetamido-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydroisochinolinium-iodid (27)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 12. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 2proz. Salzsäure gelöst,filtriert und mit gesättigter KI-Lösung versetzt.Dabei entstand sofort ein öliger Niederschlag.Nach 4-5h hatten sich gelbe Kristalle gebildet.Die überstehende Lösung wurde abgegossen und die Kristalle abgetrennt.Der verbleibende ölige Rückstand wurde in abs. Ethanol aufgenommen und lieferte beim Versetzen mit Ether einen gelben Niederschlag.Dieser wurde, zusammen mit den Kristallen aus Ethanol/Ether umkristallisiert.Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 43 %

Schmp.: 217-218°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3160, 3110, 3060, 3000, 1695, 1670, 1610, 1585, 1515, 1495, 1470, 1450, 1440, 1420, 1400, 1365, 1320, 1240, 1215, 1170, 1040, 810, 780, 750, 700.

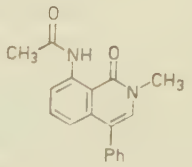
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,42 (s, 1H, austauschbar, O=C-NH-Ar); 9,31 (s, 1H, -CH=$\overset{+}{N}$<); 7,86-7,17 und 6,86 (m, 7H und d, 1H, ^{3}J = 7,2 Hz, aromat. H, -C_6H_5, 5-H, 6-H, 7-H); 4,80 (t, 1H, ^{3}J = 8,0 Hz, 4-H) 4,25 (d, 2H, ^{3}J = 8,0 Hz, 3-H_2); 3,78 (s, 3H, =$\overset{+}{N}$-CH_3); 2,21 (s, 3H, O=C-CH_3).

Massenspektrum: m/e (rel. Int./ %) = 280(5,0), 279(15, M^+), 278(9,4), 277(5,0), 264(9,3), 263(39), 254(5,0), 236(7,6), 235(13), 234(7,5), 223(5,0), 222(31), 221(15), 220(75), 219(13), 218(6,0), 207(5,0), 194(24), 193(13), 191(5,5), 190(5,5), 179(7,5), 178(28), 177(6,3), 176(7,2), 172(15), 164(22), 152(6,3), 146(6,0), 144(6,3), 142(16), 131(7,2), 128(100), 127(78), 117(6,7), 115(7,8), 103(6,0), 91(22), 89(5,0), 77(10), 63(9,9), 44(18), 43(24), 42(10).

$C_{18}H_{19}N_2O^+ I^-$ (404,3/ Kation: 279)

Ber.	C	53,22	H	6,90	N 4,71
Gef.	C	53,12	H	6,88	N 4,84

2-Methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-8-isochinolyl-acetamid (28)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 12. Die bereits aufgearbeitete, alkalisierte Dehydrierungslösung wurde nach 5-6h nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Entfernen des LM wurde der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, über neutrales Aluminiumoxid filtriert, und die, nach erneutem Abziehen des LM verbleibende Substanz aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln.

Ausbeute: 10 %

Schmp.: 201-202°C

DC: R_f = 0,44 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080, 3060, 3030, 3000, 2940, 1685, 1650, 1595, 1560, 1510, 1495, 1475, 1445, 1410, 1360, 1310, 1275, 1260, 1210, 1180, 1160, 1080, 1025, 1000, 900, 890, 820, 780, 760, 710, 695.

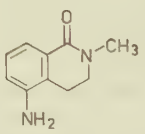
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 13,10 (s, 1H, austauschbar, O=C-NH-Ar); 8,78 (d, 1H, ^3J = 8,0 Hz, aromat. H, 3-H); 7,61-7,00 (m, 8H, aromat. H, $-C_6H_5$, 5-H, 6-H, 7-H), 3,60 (s, 3H, $\geq$N-CH_3); 2,27 (s, 3H, O=C-CH_3).

Massenspektrum (140°C): m/e (rel. Int./ %) = 293(12), 292 (64, M^+), 277(12), 251(17), 250(100), 249(9,0), 209(5,4), 180(8,8), 165(4,1), 152(4,9), 43(9,8), 42(6,2).

$C_{18}H_{19}N_2O_2$ (292,3)

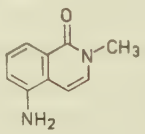
Ber.	C	73,95	H	5,52	N 9,58
Gef.	C	73,79	H	5,75	N 9,56

5-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolon *) (34)



Darstellung durch Dehydrierung von 4 mit 4 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Ethanol aufgenommen und mit Ether und Petrolether 40/60 versetzt,bis sich die Lösung trübte.Beim Kratzen an der Gefäßwand entstand ein Niederschlag,der aus Ethanol umkristallisiert wurde.Farblose Kristalle.

*) Nur an Hand des ^{1}H-NMR-Spektrums konnte festgestellt werden,daß die Substanz noch ca. 10 % des Isochinolons 35 enthielt.Dies war an folgenden Signalen erkennbar:



7,86 (d, ^3J = 8,0 Hz); 6,42 (d, ^3J = 8,0 Hz); 3,56 (s, $\geq$N-CH_3).

Ausbeute: 28 %

Schmp.: 169°C

DC: R_f = 0,21 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3470, 3330, 3220, 2950, 2920, 2880, 1640, 1580, 1490, 1480, 1435, 1400, 1360, 1340, 1310, 1270, 1250, 1240, 1190, 1160, 1080, 940, 820, 780, 760, 670.

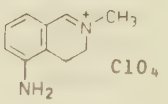
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,56 (dd, 1H, aromat. H, ^3J = 7,6 Hz, ^4J = 1,6 Hz, 8-H); 7,11 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 7,6 Hz, 7-H); 6,79 (dd, 1H, aromat. H, ^3J = 7,6 Hz, ^4J = 1,6 Hz, 6-H); 3,73 (s, 2H, austauschbar, $-NH_2$); 3,53 (t, 2H, ^3J = 6,4 Hz, 4-H); 3,11 (s, 3H, $\geq N-CH_3$); 2,73(t, 2H, ^3J = 6,4 Hz, 3-H_2).

Massenspektrum: m/e (rel. Int./ %) = 177(7,2), 176(60, M^+), 175(6,4), 174(18), 131(10), 130(81), 129(6,4), 128(7,2), 118(6,4), 117(7,2), 106(14), 105(100), 104(46), 91(6,4), 79(6,4), 78(15), 77(18), 55(6,4), 42(7,2), 41(9,6).

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176,2)

Ber.	C	68,16	H	6,86	N 15,98
Gef.	C	68,18	H	6,96	N 16,06

5-Amino-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat (36)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4. Aus dem erhaltenen Rohprodukt wurde das Perchlorat gebildet.Die ethanolische Lösung wurde mit Aktivkohle aufgekocht,filtriert,und nach dem Abziehen des LM aus Ethanol/Ether umkristallisiert.Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 47 % (bei Dehydrierung mit 2 Oxidationsäquival.)

Schmp.: 165-166°C

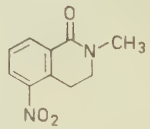
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3460, 3380, 3250, 3100, 3040, 2950, 1670, 1640, 1590, 1495, 1460, 1410, 1375, 1325, 1260, 1230, 1185, 1090 (breit), 980, 800, 710, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,02 (s, 1H, -CH=$\overset{+}{N}$<); 7,40-6,92 (m, 3H, aromat. H, 6-H, 7-H, 8-H); 5,57 (s, 2H, austauschbar, $-NH_2$); 4,03 (t, 2H, ^3J = 8,4 Hz, 3-H); 3,70 (s, 3H, =$\overset{+}{N}$-CH_3); 2,95 (t, 2H, ^3J = 8,4 Hz, 4-H_2).

$C_{10}H_{10}N_2^+ \; ClO_4^-$ (260,7)

Ber.	C	46,08	H	5,03	N 10,75
Gef.	C	45,89	H	4,97	N 10,77

2-Methyl-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolon (37)



Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 3.Nach Filtration wurde die Dehydrierungslösung am Rotationsverdampfer vom Ethanol befreit.Dabei entstand ein Niederschlag,der abgetrennt wurde.Anschließend wurde mit 3N-NaOH alkalisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt.Der nach dem Abdestillieren des LM verbleibende Rückstand wurde mit dem bereits abgetrennten Niederschlag vereinigt und in Ethanol mit Aktivkohle aufgekocht.Dann wurde filtriert,das LM entfernt und aus wenig Ethanol umkristallisiert.Grünlichgelbe Nadeln.

Ausbeute: 55 %

Schmp.: 120°C Perchlorat: Schmp.: 210°C

DC: R_f = 0,37 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3090, 2960, 2930, 2880, 1650, 1610, 1570, 1530, 1490, 1460, 1440, 1420, 1390, 1360, 1345, 1330, 1310, 1270, 1205, 1190, 1075, 945, 935, 855, 820, 790, 770, 750, 730, 700, 650.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 8,34 und 8,05 (2d, 2H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, ^4J = 1,8 Hz für beide, 6-H, 8-H); 7,46 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, 7-H); 3,71-3,22 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 3,13 (s, 3H, ≥N-CH_3).

Massenspektrum (80°C): m/e (rel. Int./ %) = 207(13), 206 (83, M^+), 205(12), 189(47), 188(14), 159(18), 158(36), 146(27), 136(16), 135(66), 134(28), 132(34), 131(60), 118 (12), 117(60), 105(14), 104(22), 103(95), 102(13), 91(36), 90(23), 89(100), 78(12), 77(49), 76(24), 75(36), 74(13), 64(16), 63(67), 62(19), 51(34), 50(17), 42(75).

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206,2)

Ber.	C	58,28	H	4,89	N 13,59
Gef.	C	57,83	H	4,84	N 13,46

Perchlorat: $C_{10}H_{11}N_2O_3^+$ ClO_4^- (306,7)

Ber.	C	39,17	H	3,62	N 9,14
Gef.	C	39,32	H	3,64	N 8,91

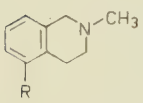
Allgemeine Vorschrift für die Dehydrierung mit Hg(II)-acetat [44]

4 Oxidationsäquivalente Quecksilber(II)-acetat - berechnet auf die eingesetzte Substanz - wurden in 5proz. Essigsäure gelöst und unter Rückfluß und N_2-Begasung auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt.Dann wurde 1,0g Ausgangssubstanz zugegeben und der Ansatz 1h so belassen.Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Hg(I)-acetat über eine Glasfritte abfiltriert,mit 5proz. Essigsäure und Aceton gewaschen,getrocknet und gewogen.Die Abscheidung von 2 Äquivalenten Hg(I)-acetat entspricht einer Umsetzungsrate von 100 %.

Aufarbeitung:

Aus der abgeschiedenen Menge an $Hg_2(OAc)_2$ wurde die,zur Fällung des restlichen Quecksilbers erforderliche Menge an Natriumsulfid berechnet und dem Filtrat zugesetzt.Dann wurde mit 1M-Schwefelsäure ein pH < 3 eingestellt und 30 Min bei 40°C belassen.Anschließend wurde ausgefallenes Hg(II)-sulfid abzentrifugiert,gewaschen und wieder zentrifugiert.Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit 3N-NaOH alkalisiert und mit Methylenchlord extrahiert.Aus der getrockneten org. Phase wurde das LM abdestilliert.

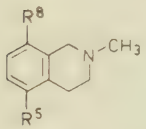
Tabelle 12:

Ausgangssubstanz 	eingesetzte Oxidationsäquivalente Hg(II)-acetat (Verbrauch)	Produkte (Ausbeute %)
4 R = NH_2	4 (2)	Iminiumsalz 36 (14 %)
3 R = NO_2	4 (2)	Carbinolamin 38 (26 %) und Lactam 37 (12 %)

Allgemeine Vorschrift für die Dehydrierung mit N-Bromsuccinimid [15),45)] (NBS)

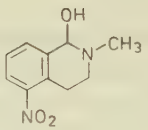
1,0g der Ausgangssubstanz wurde in 20ml Chloroform gelöst und unter Rühren in kleinen Anteilen mit der äquimolaren Menge NBS versetzt (zur Umsetzung von 8 wurde die doppelt äquivalente Menge NBS benötigt). Dabei entstand meist sofort ein Niederschlag.War das nicht der Fall,so wurde leicht erwärmt.Anschließend wurde noch 30 Min bei Raumtemp. gerührt,dann das LM weitgehend abdestilliert und 50ml Ether zugesetzt.Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert,in Wasser gelöst,mit 3N-NaOH alkalisiert und in Ether ausgeschüttelt.Nach dem Trocknen über wasserfr. Na_2SO_4 wurde das LM abdestilliert.

Tabelle 13:

Ausgangssubstanz	g NBS für 1g Substanz	Produkte (Ausbeute %)
		
1 $R^5 = R^8 = H$	1,2g	Carbinolamin 40 (50 %) oder Iminiumsalz 41
3 $R^5 = NO_2$, $R^8 = H$	0,93g	Carbinolamin 38 (42,5 %) oder Iminiumsalz 39
8 $R^5 = Br$, $R^8 = NO_2$	1,3g	Carbinolamin 42 (38 %) oder Iminiumsalz 43

2-Methyl-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolol (38)

Darstellung durch NBS-Dehydrierung von 3. Umkristallisiert aus Aceton/Ether.Farblose Kristalle.



Ausbeute: 42,5 %

Schmp.: 116°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3580, 3410, 3100, 3000, 2960, 2800, 1610, 1580, 1525, 1465, 1450, 1420, 1375, 1360, 1340, 1320, 1295, 1285, 1235, 1205, 1190, 1135, 1125, 1105, 1080, 1065, 1030, 995, 945, 925, 915, 850, 810, 780, 750, 730, 680.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,89 und 7,63 (2d, 2H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, ^4J = 1,6 Hz für beide, 6-H und 8-H); 7,43 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, 7-H); 5,71/5,08 (AB, 2H, $|J_{AB}|$= 7,2 Hz, Signal bei 5,71 austauschbar, -OH, 1-H); 3,03-2,55 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,40 (s, 3H, ≥N-CH_3).

Massenspektrum (100°C) m/e (rel. Int./ %) = 208(7,9, M^+), 191(25), 190(24), 189(42), 161(7,9), 159(6,7), 145(16), 144(24), 143(100), 142(14), 132(6,7), 131(13), 130(7,1), 128(7,9), 118(14), 117(13), 116(12), 115(20), 103(21), 102(12), 101(8,7), 92(8,7), 91(17), 90(12), 89(21), 78(9,2), 77(24), 76(11), 75(12), 65(14), 63(15), 51(13), 42(39).

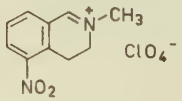
$C_{10}H_{12}N_2O_3$ (208,2)

Ber.	C	57,69	H	5,81	N 13,45
Gef.	C	57,41	H	5,81	N 13,52

2-Methyl-5-nitro-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat

(39-ClO_4)

Darstellung durch NBS-Dehydrierung von 3. Aus dem erhaltenen Rohprodukt wurde das Perchlorat gebildet und aus Methanol/Ether umkristallisiert.Farblose Kristallle.



Ausbeute: 47 %

Schmp.: 165-167°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3090, 3030, 2980, 1690, 1610, 1575, 1530, 1470, 1450, 1410, 1360, 1255, 1225, 1205, 1195, 1100 (breit), 985, 915, 840, 830, 820, 785, 775, 740, 670, 625.

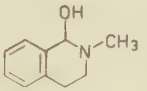
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,38 (s, 1H, -CH=$\overset{+}{N}$<); 8,44 und 8,17 (2d, 2H, aromat. H, ^3J = 7,8 Hz, ^4J = 1,2 Hz für beide, 6-H und 8-H); 7,99 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 7,8 Hz, 7-H); 4,06 und 3,50 (2t, 4H, ^3J = 7,2 Hz für beide, Ar-CH_2-CH_2-$\overset{+}{N}$=); 3,82 (s, 3H, =$\overset{+}{N}$-CH_3).

$C_{10}H_{11}N_2O_2^+$ ClO_4^- (290,7)

Ber.	C	41,32	H	3,81	N 9,64
Gef.	C	41,22	H	3,76	N 9,41

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolol (40)

Darstellung durch NBS-Dehydrierung von 1. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Aceton umkristallisiert. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 50 %

Schmp.: 103-104°C Lit.[46]: Schmp.: 101-103°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3105, 3035, 3000, 2960, 2840, 2795, 1490, 1465, 1450, 1420, 1410, 1370, 1330, 1310, 1285, 1225, 1195, 1130, 1100, 1065, 1020, 920.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,42-6,91 (m, 4H, aromat. H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H); 4,71 (s, 2H, 1H austauschbar, -OH, 1-H); 2,97-2,40 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N<); 2,24 (s, 3H, >N-CH_3).

^{1}H-NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ/ppm = 7,75-7,05 (m, 4H, aromat. H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H); 6,93/5,41 (AB, 2H, 1H austauschbar, $|J_{AB}|$ = 7,8 Hz, -OH, 1-H); 3,50-2,40 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N<); 2,68 (s, 3H, >N-CH_3).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 138,17 und 134,98 (C-4a und C-8a); 128,51, 128,04, 127,79, 126,23 (C-5, C-6, C-7, C-8), 85,86 (C-1); 47,70 (C-3); 41,01 (=N-CH_3); 28,42 (C-4).

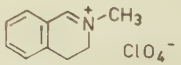
Massenspektrum (20°C): m/e (rel. Int./ %) = 163(6,8, M^+), 162(8,6), 146(20), 145(42), 144(100), 129(11), 128(6,2), 119(5,8), 115(8,0), 103(14), 102(6,6), 91(5,2), 77(9,4), 72(6,0), 63(4,4), 51(7,0), 42(7,8).

$C_{10}H_{13}NO$ (163,2)

Ber.	C	73,59	H	8,03	N 8,58
Gef.	C	73,53	H	8,17	N 8,56

2-Methyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat (41-ClO_4)

Darstellung durch NBS-Dehydrierung von 1. Aus dem erhaltenen Rohprodukt wurde das Perchlorat gebildet und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 54 %

Schmp.: 112°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3085, 3025, 1670, 1600, 1575, 1490, 1455, 1430, 1410, 1310, 1290, 1260, 1230, 1160, 1130, 1000, 980, 940, 780, 760, 720, 625.

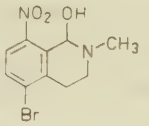
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,20 (s, 1H, -CH=$\overset{+}{N}$=); 7,92-7,42 (m, 4H, aromat. H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 4,00 (t, 2H, ^3J = 8,0 Hz, 3-H_2); 3,73 (s, 3H, =$\overset{+}{N}$-CH_3); 3,19 (t, 2H, ^3J = 8,0 Hz, 4-H_2).

$C_{10}H_{12}N^+ ClO_4^-$ (245,7)

Ber.	C	48,89	H	4,92	N 5,70
Gef.	C	48,87	H	4,88	N 5,45

5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolol (42)

Darstellung durch NBS-Dehydrierung von 8. Umkristallisiert aus Ethylacetat. Schwach rosa gefärbte Kristalle.



Ausbeute: 38 %

Schmp.: 114-115°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080, 3000, 2960, 2920, 2830, 2800, 1595, 1560, 1525, 1470, 1410, 1365, 1345, 1325, 1275, 1230, 1170, 1140, 1110, 1080, 1065, 995, 970, 895, 880, 835, 800, 765, 725.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,80/7,63 (AB, 2H, aromat. H, $|J_{AB}|$ = 8,0 Hz, 6-H, 7-H); 5,92/5,54 (AB, 2H, $|J_{AB}|$ = 7,2 Hz, Signal bei 5,92 austauschbar, -OH, 1-H); 3,02-2,59 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,39 (s, 3H, ≥N-CH_3).

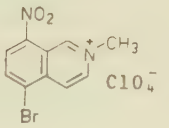
Massenspektrum (100°C): m/e (rel. Int./ %) = 288/286(0,2/ 0,2, M^+), 271(2,2), 269(2,2), 256(34), 254(39), 227(11), 226(82), 225(14), 224(100), 222(12), 145(11), 144(54), 143(16), 142(30), 129(8,9), 117(8,9), 116(11), 115(19), 104(10), 103(17), 102(33), 101(14), 91(8,9), 90(17), 89 (22), 77(24), 76(22), 75(22), 74(14), 65(8,9), 63(22), 57(10), 51(26), 50(13), 42(99).

$C_{10}H_{11}BrN_2O_3$ (287,1)

Ber.	C	41,83	H	3,86	N 9,76
Gef.	C	41,95	H	3,97	N 9,78

5-Brom-2-methyl-8-nitro-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat (43-ClO_4)

Darstellung durch NBS-Dehydrierung von 8. Aus dem erhaltenen Rohprodukt wurde das Perchlorat gebildet und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 43 %

Schmp.: 293°C

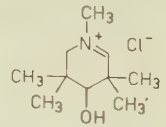
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3120, 3080, 3050, 3010, 1690, 1600, 1535, 1475, 1450, 1415, 1360, 1300, 1220, 1190, 1165, 1090 (breit), 980, 920, 880, 840, 795, 750, 685, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,53 (s, 1H, -CH=$\overset{+}{N}$<); 8,35/8,14 (AB, 2H, aromat. H, $|J_{AB}|$ = 9,0 Hz, 6-H, 7-H); 4,18 (t, 2H, ^3J = 7,8 Hz, 3-H_2); 3,98 (s, 3H, =$\overset{+}{N}$-CH_3); 3,35 (t, 2H, ^3J = 7,8 Hz, 4-H_2).

$C_{10}H_{10}BrN_2O_2^+ \; ClO_4^-$ (396,5)

Ber.	C	32,50	H	2,73	N 7,58
Gef.	C	32,15	H	2,60	N 7,51

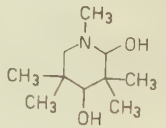
4-Hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethyl-3,4,5,6-tetrahydro=pyridiniumchlorid *) (44-Cl)



Für die Darstellung s. Lit. [47] oder [42]. IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektrum s. Lit [42].

Schmp.: 220°C Lit.[42]: 219-220°C
Lit.[47]: 227°C

1,3,3,5,5-Pentamethyl-2,4-piperidindiol (45)



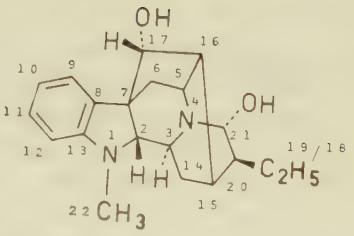
Darstellung aus 44-Cl, sowie IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektrum s. Lit. [42].

Schmp.: 67-69°C Lit.[42]: 72-73°C Lit.[47] 67°C

*) Für die Überlassung der Substanz danke ich Herrn Dr. Claas, Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

(17R,21α)Ajmalan-17,21-diol (46)

(Ajmalin)



Das 1 Mol enthaltende Solvat (Schmp. 160°C) wurde bei 130°C i.Vak. bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Schmp.: 195°C Lit.[7]: 200-202°C

DC: R_f = 0,42 (FM III)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3430, 3050, 2960, 2940, 2880, 2820, 2790, 1610, 1475, 1465, 1420, 1395, 1380, 1355, 1330, 1295, 1280, 1255, 1220, 1200, 1190, 1155, 1140, 1115, 1100, 1085, 1070, 1055, 1040, 1020, 995, 975, 960, 930, 910, 875, 850, 790, 760, 745, 690.
(identisch mit Lit.-spektrum [82])

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,48-6,56 (m, 4H, aromat. H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H); 5,86 (s, 1H, austauschbar, 21-OH); 5,02 (s, 1H, austauschbar, 17-OH); 4,21 (s, 1H, 21-H); 4,00 (s, 1H, 17-H); 3,43-3,34 und 2,87-2,72 (2m, 2H, 3-H und 5-H); 2,64 (s, 3H, ≥N-CH_3); 2,52-1,14 (m, Protonen des heterocyclischen Molekülteils,die sich nicht getrennt zuordnen lassen); 0,91 (t, 3H, 18-CH_3).

17,21-Dihydroxy-(17R,21α)ajmalaniumperchlorat (46-$HClO_4$)

(Ajmalinperchlorat)

Darstellung: Aus einer Lösung von Ajmalinmethanolat in Ethanol wurde durch Zusatz von 70proz. Perchlorsäure das Perchlorat gebildet und mit Ether ausgefällt. Umkristallisiert aus Ethanol/Ether.Farblose Kristalle.

82) H.W. Dibbern, UV- und IR-Spektren wichtiger pharmazeutischer Wirkstoffe, Editio Cantor Aulendorf 1978.

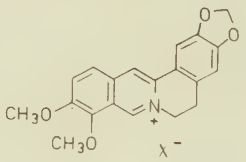
Schmp.: 275°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,97 (s, 1H, austauschbar, -NH-); 7,79 (d, 1H, austauschbar, ^{3}J = 5,6 Hz, 21-OH); 7,51-6,68 (m, 4H, aromat. H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H); 5,54 (s, 1H, austauschbar, 17-OH); 4,63 (d, 1H, nach Austausch s, ^{3}J = 5,6 Hz, 21-H); 4,38 (s, 1H, 17-H); 4,00-3,94 und 3,75-3,69 (2m, 2H, 3-H und 5-H); 2,73 (s, 3H, ≥N-CH_3); 2,85 (s, 1H) und 2,42-1,08 (m, 9H, Protonen des heterocyclischen Molekülteils,die nicht getrennt zugeordnet werden können); 0,94 (t, 3H, 18-CH_3).

$C_{20}H_{27}N_2O_2^+$ ClO_4^-

5,6-Dihydro-9,10-dimethoxy[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]chinoliziniumsalze (47-X)

1) Berberinnitrat (47-NO_3)



Das Salz wurde als Vergleichssubstanz dargestellt.Eine Lösung von Berberinol (48) in Ethanol wurde mit verd. Salpetersäure versetzt.Der entstandene Niederschlag wurde aus Wasser umkristallisiert.Gelbe Nadeln.

Schmp.: 255°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100, 3050, 3000, 2950, 2920, 2850, 1640, 1620, 1600, 1570, 1505, 1480, 1460, 1425, 1385, 1350 (breit), 1300, 1280, 1260, 1235, 1210, 1180, 1145, 1100, 1065, 1035, 1000, 975, 960, 935, 915, 880, 830, 820, 750, 660, 650.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,87 (s, 1H, 8-H); 8,91 (s, 1H, aromat. H, 13-H); 8,19/7,99 (AB, 2H, aromat. H, $|J_{AB}|$ = 8,8 Hz, 11-H, 12-H); 7,78 (s, 1H, aromat. H, 14-H); 7,07 (s, 1H, aromat. H, 4-H); 6,16 (s, 2H, -O-CH_2-O-); 4,94 (t, 2H, ^3J = 8,0 Hz, 6-H_2); 4,10 und 4,07 (2s, 6H, 2x -O-CH_3); 3,20 (t, 2H, ^3J = 8,0 Hz, 5-H_2).

$C_{20}H_{18}NO_4^+$ NO_3^- (398,4)

Ber.	C	60,30	H	4,55	N 7,03
Gef.	C	60,16	H	4,51	N 7,03

2) Berberinnitrit (47-NO_2 x aq)

Darstellung der Vergleichssubstanz:

Eine Lösung von Berberinsulfat in Wasser wurde mit einer wäßrigen Lösung der äquivalenten Menge Natriumnitrit versetzt und der entstandene Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Dunkelgelbe Nadeln.

Die gleiche Verbindung entstand bei der Oxidation von 52 mit PDC oder Benzochinon.

Schmp.: 188-189°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3410, 3010, 2950, 2910, 2850, 1635, 1620, 1600, 1580, 1500, 1480, 1460, 1430, 1390, 1360, 1330, 1270, 1235, 1145, 1105, 1065, 1035, 1000, 975, 960, 930, 910, 835, 750, 730, 710, 660.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): identisch mit dem Spektrum von 47-NO_3

$C_{20}H_{18}NO_4^+$ NO_2^- (382,4)

Ber.	C	62,92	H	4,75	N 7,34
Gef.	C	59,16	H	4,75	N 6,25

$C_{20}H_{18}NO_4^+$ NO_2^- x 1,25 H_2O (404,9)

Ber.	C	59,33	H	5,10	N 6,92

3) Berberinacetat (47-OAc)

Eine Lösung von Berberinol in Ether wurde mit einer Lösung von konz. Essigsäure in Ether versetzt.Der dabei entstandene Niederschlag wurde aus Methylenchlorid/Ether umkristallisiert.Gelbe Nadeln.

Schmp.: 152°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3410, 3040, 3010, 2950, 2920, 2850, 1635, 1620, 1600, 1570, 1505, 1480, 1460, 1390, 1365, 1340, 1300, 1275, 1235, 1210, 1145, 1105, 1065, 1040, 1000, 975, 960, 930, 910, 820, 750, 730, 710, 645.

4) Berberinchlorid (47-Cl x $2H_2O$)

Das Salz wurde beim Versuch der Oxidation von 52 mit DCC/DMSO erhalten.Umkristallisiert aus Ethanol.Gelbe Kristalle.

Schmp.: 285°C

$C_{20}H_{18}NO_4^+$ Cl^- x $2H_2O$ (407,9)

Ber.	C	58,90	H	4 45	N 3,44
Gef.	C	59,18	H	4,68	N 3,31

5) Berberintetrafluoroborat (47-BF_4)

Die Substanz wurde beim Versuch der Hydridabstraktion aus 52 erhalten.Umkristallisiert aus DMSO.Hellgelbe Nadeln.

Schmp.: 330°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3020, 2960, 2910, 2850, 1635, 1620, 1605, 1580, 1505, 1480, 1460, 1425, 1390, 1365, 1340, 1300, 1280, 1260, 1235, 1215, 1200, 1145, 1105, 1070, 1040, 1000, 975, 960, 940, 915, 880, 825, 770, 755, 730, 715, 660.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): identisch mit dem Spektrum von 47-NO_3

$C_{20}H_{18}NO_4^+$ BF_4^- (423,2)

Ber.	C	56,77	H	4,29	N 3,31
Gef.	C	57,01	H	4,02	N 3,05

6) Berberintrifluoracetat (47-CF_3COO)

Das Salz entstand beim Versuch der Acetylierung von 52 mit N-Methyl-bis(trifluoracetamid).Umkristallisiert aus Ethanol. Hellgelbe Nadeln.

Schmp.: 227°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3070, 3050, 3010, 2960, 2920, 2850, 1690, 1640, 1620, 1605, 1570, 1405, 1480, 1465, 1445, 1425, 1390, 1365, 1340, 1280, 1235, 1200, 1160, 1100, 1065, 1040, 1000, 975, 960, 930, 920, 900, 850, 820, 800, 720, 645.

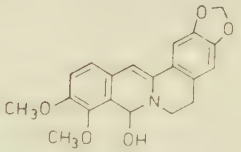
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): identisch mit dem Spektrum von 47-NO_3

$C_{20}H_{18}NO_4^+$ CF_3COO^- (411,4

Ber.	C	58,80	H	4,04	N	3,12
Gef.	C	58,70	H	4,02	N	3,05

5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]chinolizin-8-ol (48)

(Berberinol)



Die Freisetzung der Base erfolgte aus dem kristallwasserhaltigen Sulfat der Zusammensetzung $(C_{20}H_{18}NO_4)_2SO_4 \cdot 3H_2O$.

0,60g des Sulfats wurden in 20ml Wasser gelöst,mit 3N-NaOH im Überschuß versetzt und die ausgefallene Base auf einmal in 150-200ml Ether ausgeschüttelt.Die Etherphase wurde nach dem Trocknen mit wasserfr. Na_2SO_4 am Rotationsverdampfer auf ca. 50ml eingeengt.Beim Stehenlassen der eingeengten Lösung kristallisierte die Base in gelben Nadeln.

Ausbeute: 0,44g (85 %)

Schmp.: 145-146°C Lit.[6]: 145°C

DC: R_f = 0,25 (FM I) 0,08 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3440, 3000, 2970, 2950, 2890, 2840, 1640, 1620, 1605, 1495, 1465, 1450, 1420, 1400, 1385, 1350, 1285, 1265, 1230, 1165, 1150, 1120, 1085, 1060, 1035, 995, 970, 955, 925, 910, 870, 815, 790, 770, 750, 740, 725, 705, 675.

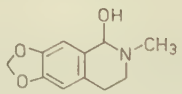
^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,17 (s, 1H, aromat.H, 14-H); 6,93 ("s", 2H, aromat.H, 11-H, 12-H); 6,63 (s, 1H, aromat. H, 4-H); 6,19 (s, 1H, 13-H); 6,09 (s, 1H, 8-H); 5,95 (s, 2H, -O-CH_2-O-); 4,05 (s, 1H, austauschbar, -OH); 3,92 (s, 3H, -O-CH_3); 3,86 (s, 3H, -O-CH_3); 3,69-3,48 und 2,95-2,80 (m, 2H und "q", 2H, Ar-CH_2-CH_2-N<).

$C_{20}H_{19}NO_5$ (353,4)

Ber.	C	67,98	H	5,42	N 3,96
Gef.	C	67,93	H	5,47	N 4,02

6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-1,3-dioxolo[4,5-g]iso=chinolin-5-ol (50)

(Hydrastinin)



Darstellung aus dem Chlorid 49-Cl nach DAB 6 [48]. Umkristallisiert aus Ether. Farblose Kristalle. IR- und NMR-Spektrum s. Lit.[3].

Schmp.: 115-116°C Lit.[3)48)]: 115-116°C

Vorbemerkungen zur Umsetzung von Berberinol mit Nucleophilen

Die,zur Darstellung der Berberinderivate mit N-Nucleophilen benötigte Lösung von Berberinol in Ether,kann auf zwei Wegen erhalten werden:

a) durch Ausschütteln und direkte Weiterverwendung der Etherphase,in die das Berberinol ausgeschüttelt wurde.

b) durch Isolierung von Berberinbase und erneutes Lösen in Ether.

In den meisten Fällen wurde nach a) vorgegangen.Nachteilig ist dabei,daß durch den Wassergehalt des Ethers partielle Hydrolyse der entstehenden Produkte möglich ist.

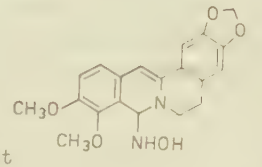
Der Vorteil von b) liegt darin,daß getrockneter Ether verwendet werden kann.Andererseits bestehen jedoch folgende Nachteile.

1) Die einmal auskristallisierte Berberinbase löst sich nur schwer wieder in Ether,so daß relativ große Mengen davon angewandt werden müssen (500-600ml für 1g).

2) Durch Zusatz von abs. Ethanol läßt sich zwar die Löslichkeit des Berberinols erhöhen,jedoch kann es zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen (Bildung von Ethoxyberberin), oder das Reaktionsprodukt kristallisiert nicht aus,weil es durch den Ethanolanteil in Lösung gehalten wird.

N-(5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzo=dioxolo[5,6-a]-8-chinolizinyl)-hydroxylamin (52)

(Berberinhydroxylamin)



Die aus 1g Berberinsulfat erhaltene Lösung von Berberinol in 300ml Ether wurde mit 0,8g Hydroxylamin [50] in 20ml abs. Ethanol versetzt,wobei sofort

ein flockiger Niederschlag entstand.Nach 3-4d hatten sich beim Stehen im Kühlschrank zitronengelbe Kristalle an der Gefäßwand gebildet,Die überstehende Lösung wurde mit dem Niederschlag abgegossen und die,an der Gefäßwand sitzenden Kristalle durch mehrmaliges Nachspülen mit Ether von Resten des Niederschlags befreit.Die zurückbleibenden Kristalle wurden gesammelt und getrocknet.

Ausbeute: 35-40 %

Schmp.: 166-168°C Lit.[6]: 168-169°C

DC: Zers.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3280, 3000, 2940, 2880, 2840, 1620, 1600, 1490, 1480, 1450, 1430, 1415, 1380, 1340, 1290, 1270, 1235, 1200, 1170, 1135, 1105, 1085, 1055, 1030, 990, 960, 930, 915, 880, 865, 815, 765, 745, 665, 635.

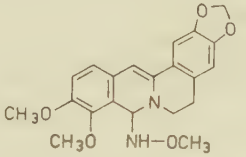
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,41 (d, 1H, austauschbar, -OH, A-Teil eines AX-Systems, $|J_{AX}|$= 2,0 Hz); 7,25 (s, 1H, aromat. H, 14-H); 6,95/6,78 (AB, 2H, aromat. H, 11-H, 12-H, $|J_{AB}|$= 8,8 Hz); 6,78 (s, 1H, aromat. H, 4-H); 6,00 (s, 3H, 13-H und -O-CH_2-O-); 5,55/5,13 (AB, 2H, 1H austauschbar, 8-H und -NH-, $|J_{AB}|$= 6,0 Hz, -NH-Signal zum dd aufgespalten,da gleichzeitig X-Teil eines AX-Systems, $|J_{AX}|$= 2,0 Hz); 3,84 (s, 3H, -OCH_3); 3,78 (s, 3H, -OCH_3); 3,74-3,34 und 3,11-2,62 (2m mit je 2H, Ar-CH_2-CH_2-N≤).

Massenspektrum (195°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ fehlt, 366(7,0), 350(16), 349(25), 348(23), 347(12), 338(23), 337 (100), 336(80), 335(49), 334(40), 323(11), 322(48), 321(18), 320(28), 319(14), 307(23), 306(19), 305(12), 304(13), 292 (11), 291(6,3), 278(23), 276(14), 263(8,4), 248(5,9). 220 (5,3), 191(5,1), 168,5(11), 168(6,6), 153,5(5,3), 153(12), 145,5(4,0), 139(4,2), 138,5(5,7), 131,5(4,0), 95,5(4,9), 77(2,5), 63(2,1).

$C_{20}H_{10}N_2O_5$ (368,4)

Ber.	C	65,21	H	5,47	N 7,60
Gef.	C	65,28	H	5,41	N 7,53

5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzo=
dioxolo[5,6-a]-8-chinolizinyl-O-methylhydroxylamin (53)
(Berberin-O-methylhydroxylamin)



700mg Berberinbase wurde in einem Gemisch von 350ml abs. Ether und 50ml abs. Ethanol gelöst und mit dem 5-fachen der berechneten Menge an O-Methylhydroxylamin in 10ml abs. Ethanol versetzt.(Das O-Methylhydroxylamin wurde nach dem gleichen Verfahren wie Hydroxylamin aus dem Hydrochlorid freigesetzt und die erhaltene Lösung in Ethanol direkt verwendet.) Es bildete sich ein flockiger Niederschlag, der nach 1-tägigem Stehen abfiltriert wurde.Anschließend wurde die Lösung am Rotationsverdampfer bei Raumtemp. bis auf ca. 100ml eingeengt und mit Petrolether 60/80 wieder auf 400ml aufgefüllt.Nach 4d wurden die grüngelben Kristalle,die sich beim Stehen im Kühlschrank gebildet hatten abfiltriert.

Ausbeute: 480mg (63 %)

Schmp.: 146-148°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3260, 3010, 2990, 2960, 2930, 2900, 2890, 2850, 2800, 1620, 1600, 1495, 1480, 1450, 1410, 1380, 1345, 1285, 1270, 1230, 1210, 1170, 1155, 1090, 1065, 1040, 990, 960, 940, 930, 880, 870, 820, 790, 765, 750, 740, 725, 700, 685, 670, 640.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,16 (s, 1H, aromat. H, 14-H); 6,84 ("s", 2H, aromat. H, 11-H, 12-H); 6,60 (s, 1H, aromat. H, 4-H); 5,92 (s, 3H, 13-H und $-O-CH_2-O-$); 5,82/5,68 (AB, 2H, 1H austauschbar, -NH- und 8-H, $|J_{AB}| = 7,2$ Hz); 3,97 (s, 3H, Ar-OCH_3); 3,84 (s, 3H, Ar-OCH_3); 3,48 (s, 3H, -N-OCH_3); 3,89-3,39 und 2,92-2,74 (m, 2H und "q", 2H, Ar-CH_2-CH_2-N<).

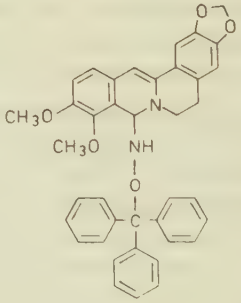
Massenspektrum (130°C): m/e (rel. Int./ %) = 382(1,5 M^+); 351(1,5), 337(21), 336(100),335(6,3), 321(11), 320(11), 306(9,0), 292(6,3), 279(2,4), 276(2,7), 263(2,1), 248(1,8), 220(1,8), 205(1.0), 191(2,0), 168,5(4,0), 168(17), 160,5 (2,3), 146,5(2,3), 138,5(4,7), 137,5(5,7), 117,5(2,7), 95,5 (2,0), 59(1,3), 47(29), 31(18).

$C_{21}H_{22}N_2O_5$ (382,4)

Ber.	C	65,96	H	5,80	N 7,32
Gef.	C	66,40	H	6,00	N 7,52

5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo [5,6-a]-8-chinolizinyl-O-tritylhydroxylamin (54)

(Berberin-O-tritylhydroxylamin)



Die aus 1g Berberinsulfat erhaltene Lösung von Berberinol in 300ml Ether wurde mit 0,64g O-Tritylhydroxylamin (= äquivalente Menge) in 20ml Ether gelöst versetzt, und 15 Min auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt.Anschließend wurde filtriert und die Lösung in den Kühlschrank gestellt. Nach 1d wurde die Lösung nochmals kurz mit wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet und filtriert,worauf sich schließlich nach weiteren 2d feine,blaßgelbe Kristalle abschieden.

Ausbeute: 1,15g (48 %)

Schmp.: 157-158°C

DC: Zers. in Ausgangssubstanzen:

	R_f (FM I)	R_f (FM II)
Berberinol	0,25	0,08
O-Tritylhydroxylamin	0,71	0,47

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3060, 3020, 2980, 2940, 2900, 2840, 1620, 1600, 1495, 1485, 1450, 1415, 1380, 1355, 1340, 1280, 1270, 1235, 1200, 1170, 1110, 1090, 1060, 1045, 995, 945, 910, 880, 870, 850, 830, 805, 765, 760, 700, 650, 635.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,34-7,11 (m, 16H, aromat. H, 14-H und $(Ph)_3C$-); 6,84/6,79 (AB, 2H, aromat. H, $|J_{AB}|$= 8,8 Hz, 11-H, 12-H); 6,60 (s, 1H, aromat. H, 4-H); 5,96 (AB, 2H, $|J_{AB}|$= 1,0 Hz, -O-CH_2-O-); 5,92 (s, 1H, 13-H); 5,64/5,21 (AB, 2H, 1H austauschbar, $|J_{AB}|$= 7,6 Hz, 8-H und -NH-); 3,80 (s, 3H, -OCH_3); 3,57 (s, 3H, -OCH_3); 3,72-3,30 und 2,84-2,66 (m, 2H, und "q", 2H, Ar-CH_2-CH_2-N≤).

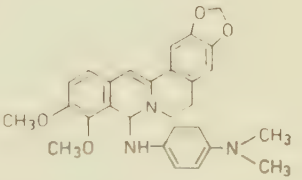
Massenspektrum (170°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ fehlt, 351 (0,17), 337(1,0), 336(1,8), 322(0,60), 320(0,60), 307(0,51), 292(0,34), 278(0,68), 260(0,51), 244(14), 243(52), 242(13), 239(10), 227(8,5), 215(6,0), 167(13), 166(22), 165(100), 152(5,1), 139(6,0), 120(7,7), 115(9,4), 105(14), 91(8,5), 77(23), 74(10), 59(18), 51(21), 45(14), 39(11).

$C_{39}H_{34}N_2O_5$ (610,7)

Ber.	C	76,70	H	5,61	N 4,59
Gef.	C	76,54	H	5,76	N 4,49

N-(5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo [5,6-a]-8-chinolizinyl)-N',N'-dimethyl-p-phenylendiamin (55)

(Berberin-p-dimethylaminoanilin)



Die aus 1g Berberinsulfat erhaltene Lösung von Berberinol in 300ml Ether wurde mit einer Lösung von 1,1g frisch destilliertem p-Dimethylaminoanilin (= 3-facher Überschuß) in 10ml Ether versetzt und 15 Min unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt.Nach dem Abdestillieren des LM

kristallisierte auf Zusatz von etwas abs. Ether und Reiben an der Gefäßwand 1g einer gelbgrünen Substanz.Diese wurde zunächst aus Ether und anschließend mehrmals aus Benzol umkristallisiert.

Schmp.: 95°C (Benzol) Lit.[6]: 128°C

DC: Zers. in Ausgangssubstanzen:

	R_f (FM I)	R_f (FM II)
Berberinol	0,25	0,08
p-Dimethylaminoanilin	0,12	0,40

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3390, 3010, 2970, 2940, 2900, 2840, 2800, 1625, 1600, 1520, 1495, 1485, 1450, 1420, 1380, 1345, 1335, 1280, 1265, 1235, 1210, 1160, 1125, 1095, 1060, 1045, 1000, 970, 945, 920, 895, 860, 815, 750, 710.

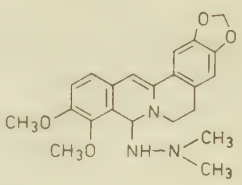
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,28 (s, 1H, aromat. H, 14-H); 6,94/6,85 (AB, 2H aromat. H, $|J_{AB}|$= 8,8 Hz, 11-H, 12-H); 6,80/6,58 ("AB", 4H, aromat. H, Phenylendiaminprotonen); 6,78 (s, 1H, aromat. H, 4-H); 6,17 (s, 1H, 13-H); 6,18/5,18 (AB, 2H, 1H austauschbar, $|J_{AB}|$= 10,6 Hz, 8-H und -NH-); 5,99 (s, 2H, -O-CH_2-O-); 3,77 (s, 3H, -OCH_3); 3,60 (s, 3H, -OCH_3); 2,71 (s, 6H, -$N(CH_3)_2$); 3,60-3,22 und 2,71-2,54 (2m mit je 2H, Ar-CH_2-CH_2-N≤).

Massenspektrum (180°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ fehlt, 351(0,06), 337(1,3), 336(1,6), 322(0,57), 320(0,24), 307 (0,44), 306(0,26), 292(0,26), 278(0,61), 276(0,26), 263 (0,16), 248(0,16), 220(0,16), 168,5(0,28), 153(0,50), 137 (107, 136(100), 135(60), 121(57), 120(40), 119(20), 106 (3,1), 105(4,0), 94(27), 93(37), 92(16), 79(11), 77(11), 68(11), 66(10), 65(27), 60(17), 59(17), 52(10), 45(11), 41 (13), 39(13).

$C_{28}H_{29}N_3O_4$ (471,6)

Ber.	C	71,32	H	6,20	N 8,91
Gef.	C	71,49	H	6,31	N 8,59

N-(5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]-8-chinolizinyl)-N',N'-dimethylhydrazin (56)



Die aus 1g Berberinsulfat erhaltene Lösung von Berberinol in 300ml Ether wurde mit einer Lösung von 1,46g N,N-Dimethylhydrazin (= 10-facher Überschuß) in 10ml Ether versetzt und 15 Min auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Die Lösung wurde anschließend am Rotationsverdampfer auf ca. 100ml eingeengt, nochmals kurz mit wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und weiter bis auf ca. 50ml abdestilliert. Beim Stehen im Kühlschrank schieden sich kleine, gelbgrüne Kristalle ab.

Ausbeute: 520mg (46 %)

Schmp.: 159-160°C

DC: Zers.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3200, 3080, 2980, 2940, 2840, 2820, 2770, 1620, 1600, 1490 (breit), 1420, 1380, 1330, 1290, 1270, 1235, 1205, 1170, 1140, 1095, 1050, 1035, 995, 955, 940, 895, 870, 815, 760, 745, 720, 690, 660.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,15 (s, 1H, aromat. H, 14-H); 6,84/6,79 (AB, 2H, aromat. H, $|J_{AB}|$= 8,8 Hz, 11-H, 12-H); 6,61 (s, 1H, aromat. H, 4-H); 5,94 (s, 1H, 13-H); 5,92 (s, 2H, -O-CH_2-O-); 5,61 (d, 1H, A-Teil eines AX-Systems, $|J_{AX}|$= 3,6 Hz, 8-H); 3,92 (s, 3H, -OCH_3); 3,82 (s, 3H, -OCH_3); 3,79-3,36 und 2,88-2,71 (m, 2H, und "q", 2H, Ar-CH_2-CH_2-N=); 2,32 (s, 6H, -$N(CH_3)_2$); 2,20 (d, 1H, austauschbar, X-Teil eines AX-Systems, $|J_{AX}|$= 3,6 Hz, -NH-).

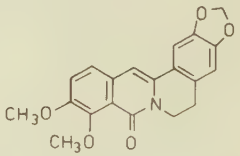
Massenspektrum (100°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ fehlt, 351(2,5), 337(38), 336(83), 335(20), 321(24), 320(32), 306(16), 292(19), 278(28), 276(15), 263(8,5), 248(7,0), 220(7,0), 205(5,0), 191(9,0), 168(11), 153(10), 138,5(12), 136(14), 121(14), 102(12), 95(17), 83(19), 81(19), 77(16), 71(26), 69(32), 60(100), 59(55), 57(49), 55(41), 45(70), 43(90).

$C_{22}H_{25}N_3O_4$ (395,5)

Ber.	C	66,82	H	6,37	N 10,63
Gef.	C	66,60	H	6,55	N 10,48

5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo [5,6-a]-chinolizin-8-on (58)

(Oxyberberin)



Die Substanz wurde bei der Oxidation von 52 mit Mangandioxid erhalten.

Schmp.: 201-202°C Lit.[6]: 198-200°C Lit.[83]: 203°C

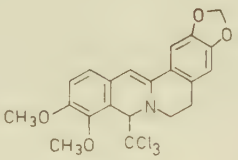
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2990, 2940, 2900, 2830, 1645, 1620, 1595, 1490, 1465, 1380, 1325, 1275, 1255, 1225, 1175, 1100, 1085, 1065, 1040, 990, 935, 870, 855, 830, 775, 660.

identisch mit dem Lit.-spektrum [83]

83) S. Pavelka und J. Kovar, Coll. Czech. Chem. Commun. 41, 3654 (1976).

5,8-Dihydro-8-trichlormethyl-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]chinolizin (59)

(Chloroformberberin)



Die Substanz wurde bei der Oxidation von 52 mit gelbem Quecksilberoxid in Chloroform erhalten.

Darstellung der Vergleichssubstanz:

500mg Berberinsulfat wurden in 10-15ml Wasser gelöst, mit 3N-NaOH im Überschuß versetzt und mit 20ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Chloroformphase über wasserfr. Na_2SO_4 wurde das LM abdestilliert und der Rückstand in 2ml $CHCl_3$ aufgenommen, mit dem gleichen Volumen Ethanol versetzt und 1d stehengelassen. Die entstandenen hellgelben Kristalle wurden aus $CHCl_3$/Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 250mg (45 %)

Schmp.: 174-175°C Lit.[63]: 179°C

DC: R_f = 0,28 (FM I) R_f = 0,75 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2980, 2940, 2900, 1840, 1620, 1605, 1495, 1485, 1450, 1415, 1375, 1340, 1290, 1280, 1270, 1230, 1205, 1170, 1090, 1080, 1060, 1040, 935, 865, 835, 815, 740, 710, 670.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_2Cl_2): δ/ppm = 7,15 (s, 1H, aromat. H, 14-H); 6,98/6,86 (AB, 2H, aromat. H, $|J_{AB}|$ = 8,8 Hz, 11-H, 12-H); 6,63 (s, 1H, aromat. H, 4-H); 6,10 (s, 1H, 13-H); 5,94 (s, 2H, $-O-CH_2-O-$); 5,64 (s, 1H, 8-H); 3,91 (s, 3H, $-OCH_3$); 3,86 (s, 3H, $-OCH_3$); 3,82-3,66 und 3,56-2,62 (2m mit je 2H, $Ar-CH_2-CH_2-N<$).

Massenspektrum (150°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ fehlt, 420(1,0), 418(1,8), 383(0,65), 382(0,60), 368(1,0), 347 (0,51), 346(0,70), 337(23), 336(100), 321(16), 320(21), 306(13), 292(15), 278(23), 220(9,7), 191(15), 168(27), 148,5(24), 147,5(21), 131(15), 116(17),102(18), 95,5 (16), 85(79), 83(74), 77(12), 75(13), 63(13), 50(45), 47(47), 35(41).

$C_{21}H_{18}Cl_3NO_4$ (454,7)

Ber.	C	55,47	H	3,99	N 3,08
Gef.	C	55,49	H	4,04	N 3,08

Versuche zur Oxidation und Acetylierung des Berberinhydroxylaminderivates 52

1) Mangandioxid in Methylenchlorid

500mg 52 wurden in 30ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und nach Zusatz von 5g aktivem Mangandioxid 10h gerührt.Die zunächst gelbe Lösung färbte sich dabei braun.Nach dem Abfiltrieren des MnO_2 wurde das LM i.Vak. entfernt und der Rückstand aus abs. Ethanol umkristallisiert.Farblose Nadeln.

Schmp.: 201-202°C Ausbeute: 200mg 58

2) Gelbes Quecksilberoxid in Chloroform

500mg 52 wurden in 50ml trockenem,ethanolfreiem $CHCl_3$ gelöst und nach Zusatz von 500mg gelbem HgO 2h gerührt.Danach wurden weitere 250mg gelbes HgO zugesetzt und erneut 2h gerührt.Anschließend wurde das HgO abfiltriert,das LM entfernt und der Rückstand aus abs. Ethanol umkristallisiert.Hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 173-174°C Ausbeute: 230mg 59

3) Gelbes Quecksilberoxid in Methylenchlorid

500mg 52 wurden in 30ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst,mit 500mg gelbem HgO versetzt und 2h gerührt.Danach wurden weitere 250mg HgO zugesetzt und noch 2h gerührt.Anschließend wurde filtriert und das LM weitgehend entfernt.Beim Stehen in der Kälte bildete sich ein rotbrauner Niederschlag.Dieser wurde abfiltriert,mit weng CH_2Cl_2 gewaschen und aus abs. Ethanol umkristallisiert.Dunkelgelbe Nadeln.

Schmp.: 195°C Ausbeute: 40mg

Das Produkt zeigte das NMR-Spektrum eines Berberiniumsalzes. Das IR-Spektrum war identisch mit dem von Berberiniumnitrit 47-NO_2. Die Elementaranalyse wies jedoch stärkere Abweichungen auf.

Gef. C 60,66 H 5,44 N 5,75

4) Pyridiniumdichromat (PDC) in Methylenchlorid

500mg 52 wurden in 30ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und mit 620mg PDC versetzt.Der Ansatz färbte sich sofort dunkel und nach 1h trübte sich die überstehende Lösung unter Abscheidung einer gelben Substanz.Nach 15h wurde die entstandene Suspension vom dunklen Bodensatz abgegossen und über eine Fritte filtriert.Das abfiltrierte Rohprodukt wurde aus abs. Ethanol umkristallisiert.Dunkelgelbe Nadeln.

Schmp.: 195°C Ausbeute: 50mg 47-NO_2

5) Benzochinon in Benzol

500mg 52 wurden in 30ml trockenem Benzol gelöst und mit 150mg p-Benzochinon versetzt.Das zugesetzte Benzochinon löste sich rasch,wobei vorübergehend eine Grünfärbung auftrat.Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemp. wurde das LM entfernt und der Rückstand aus abs. Ethanol umkristallisiert. Dunkelgelbe Nadeln.

Schmp.: 192-193°C Ausbeute: 70mg 47-NO_2

6) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)/ Dimethylsulfoxid (DMSO)

550mg 52 und 620mg DCC wurden in einer Mischung aus 20ml abs. Benzol und 20ml trockenem DMSO gelöst.Anschließend wurde 20mg Trifluoressigsäure zugegeben und das Gemisch über Nacht gerührt.Der entstandene farblose Niedreschlag wurde abfiltriert und verworfen.Die gelbe Lösung wurde mit Benzol verdünnt und mit Oxalsäure versetzt,worauf sich ein gelber Niederschlag bildete.Dieser wurde abfiltriert,in Wasser gelöst und mit verd. Salzsäure angesäuert.Dabei fiel eine schwer lösliche Substanz aus,die aus Ethanol umkristallisiert wurde.Gelbe Nadeln.

Schmp.: 285°C Ausbeute: 180mg 47-Cl

7) Triphenylcarbeniumtetrafluoroborat

500mg 52 wurden in 30ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst.Diese Lösung wurde unter Stickstoffbegasung und Rühren zu einer Suspension von 490mg Triphenylcarbeniumtetrafluoroborat in 10ml CH_2Cl_2 getropft.Dabei entstand an der Eintropfstelle sofort ein flockiger,hellgelber Niederschlag,der nach Beendigung des Zutropfens die ganze Lösung erfüllte.Der Niederschlag wurde abfiltriert,mit CH_2Cl_2 gewaschen und aus DMSO umkristallisiert.Hellgelbe Nadeln.

Schmp.: 330°C Ausbeute: 570mg 47-BF_4

8) Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin

350mg 52 wurden in 20ml trockenem Pyridin gelöst,mit 4ml Acetanhydrid versetzt und 2h gerührt.Anschließend wurde die Lösung am Rotationsverdampfer weitgehend eingeengt und mit Ether versetzt.Der entstandene Niederschlag wurde aus abs. Ethanol/abs. Ether umkristallisiert.Hellgelbe Nadeln.

Schmp.: 167°C Ausbeute: 300mg

Die Struktur des Produktes konnte nicht eindeutig geklärt werden.Das IR-Spektrum besitzt Ähnlichkeit mit dem von

Berberinacetat.Im NMR-Spektrum werden die Signale des Berberiniumkations registriert,sowie ein zusätzliches Singulett mit der Intensität von 6 Protonen bei 1,93 ppm in CD_3OD bzw. 2,29 ppm in Pyridin-d_5. Dieses Singulett könnte den Protonen von Acetanhydrid zugeordnet werden.Nach der Elementaranalyse könnte es sich um Berberinacetat handeln,das 1 Mol Acetanhydrid enthält.jedoch läßt sich diese Annahme nicht ohne weiteres mit dem MS vereinbaren,in dem einige Signale oberhalb der MZ des Berberiniumkations von m/e 336 registriert werden (419, 409, 378, 362, 349).

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3420, 3030, 3010, 2850, 2820, 2750, 1705, 1635, 1620, 1600, 1570, 1505, 1480, 1460, 1420, 1390, 1365, 1340, 1275, 1235, 1145, 1105, 1065, 1040, 1000, 975, 960, 940, 920, 890, 820, 780, 765, 755, 710, 660.

$C_{20}H_{18}NO_4^+ \; CH_3COO^- \times C_4H_6O_3$ (497,5)

Ber.	C	62,77	H	5,47	N 2,81
Gef.	C	62,05	H	5,54	N 2,61

9) Acetylierung mit N-Methyl-bis(trifluoracetamid) (MBTFA)

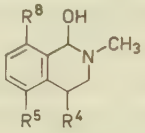
500mg 52 wurden in 10ml wasserfreiem Pyridin gelöst.Nach Zusatz von 1ml MBTFA färbte sich die Lösung zunächst braun, dann sofort wieder gelb.Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemp. hatten sich gelbe Kristalle gebildet.Diese wurden abfiltriert und aus abs. Ethanol umkristallisiert.Hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 227°C Ausbeute: 570 mg 47-CF_3COO

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von Carbinolaminen mit Hydroxylammoniumchlorid nach [1)2)] (Methode A)

1g Carbinolamin wurde in abs. Ethanol mit etwas mehr als der äquivalenten Menge trockenem Hydroxylammoniumchlorid 1h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Ethanol abdestilliert und der Rückstand aus dem jeweils angegebenen LM umkristallisiert.

Tabelle 14:



R^4	R^5	R^8	Ausgangssubstanz Carbinolamin	Endprodukt Iminiumsalz
H	H	NH_2	13 (Rohprodukt)	15-Cl
Ph	H	NH_2	14 (")	16-Cl
H	NH_2	H	33 (")	36-Cl
Ph	H	NH-Ac	21 (")	27-Cl
				Endprodukt Oxim-Aminsalz
H	H	NH-Ac	19 (Rohprodukt)	66-HCl
H	NO_2	H	38	61-HCl
H	H	H	40	60-HCl
H	Br	NO_2	42	62-HCl
Piperidinderivat			45	74-HCl
Ajmalin*)			46	75-HCl

*) Die Umsetzung wurde in Wasser durchgeführt.

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von Iminiumsalzen mit Hydroxylammoniumchlorid nach [3)66)] (Methode B)

1g Iminiumsalz wurde in 50proz. Essigsäure gelöst und unter Zusatz von 500mg Na-acetat und 500mg Hydroxylammoniumchlorid 3h unter Rückfluß erhitzt.Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak alkalisiert,mit Methylenchlorid extrahiert und die org. Phase nach dem Trocknen vom LM befreit.

Das Verfahren wurde bei den Iminumsalzen angewandt, deren zugehörige Carbinolamine nicht in reiner Form dargestellt werden konnten (15-ClO_4, 16-ClO_4 und 36-ClO_4).

Die erhaltenen Rückstände zeigten im DC neben viel Ausgangssubstanz ein so breites Produktspektrum,daß von einer Aufarbeitung sowie von einer weiteren Anwendung dieser Methode abgesehen wurde.

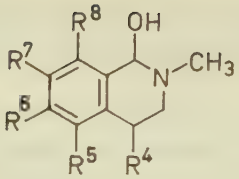
Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von Carbinolaminen mit freiem Hydroxylamin nach [6)] modifiziert (Methode C)

1g Carbinolamin wurde in abs. Ethanol gelöst und mit einer Lösung der doppelt äquivalenten Menge Hydroxylamin in abs. Ethanol versetzt.Beide Lösungen sollten möglichst konzentriert sein.Anschließend wurde noch 10 Min bei Raumtemp. gerührt.

Das Reaktionsprodukt wurde durch Zusatz von Ether zur Kristallisation gebracht.Gegebenenfalls wurde die ethanolische Lösung vorher am Rotationsverdampfer bei Raumtemp. eingeengt und dann mit Ether versetzt.

Das erhaltene Rohprodukt wurde aus dem jeweils angegebenen LM umkristallisiert.

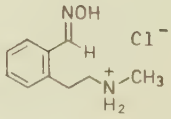
Tabelle 9:



R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	Ausgangssubst. Carbinolamin	Endprodukt Oxim
H	H	-O-CH_2-O-		H	50	68
H	H	H	H	NH_2	13 (Rohprod.)	69
Ph	H	H	H	NH_2	14 (")	70
H	NH_2	H	H	H	33 (")*)	71
H	H	H	H	NH-Ac	19 (")	66
Ph	H	H	H	NH-Ac	21 (")	72
H	Br	H	H	NO_2	42	62

*) Das Carbinolaminrohprodukt wurde in Chloroform gelöst eingesetzt.

N-2-(2-Hydroximinomethyl-phenyl)-ethyl-N-methyl-ammonium=chlorid (60-HCl)



Darstellung aus 40 nach allg. Vorschrift, Methode A. Umkristallisiert aus Ethanol/Ether. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 90 %

Schmp.: 128°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3210, 3080, 2970, 2820, 2720, 2400, 1620, 1575, 1470, 1460, 1430, 1370, 1315, 1300, 1205, 1160, 1060, 1045, 1035, 965, 900, 840, 750, 740, 700, 650.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,43 (s, 1H, austauschbar, =N-OH); 9,28 (s, 2H, austauschbar, $-\overset{+}{N}H_2-$); 8,42 (s, 1H, -N=CH-); 7,75-7,26 (m, 4H, aromat. H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H); 3,08 (s, 4H Ar-CH_2-CH_2-$\overset{+}{N}$≡); 2,57 (s, 3H, ≥$\overset{+}{N}$-CH_3).

Massenspektrum (140°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ der Base fehlt, 161(11), 147(16), 146(39), 145(29), 144(100), 130 (16), 129(10), 118(8,7), 117(7,8), 115(7,8), 104(21), 103 (17), 91(7,4), 89(7,8), 77(13), 63(6,9), 51(8,7).

$C_{10}H_{15}N_2O^+$ Cl^- (214,7)

Ber.	C	55,94	H	7,04	N 13,04
Gef.	C	55,34	H	7,14	N 13,02

2-(2-Methylamino-ethyl)-benzaldoxim (60)

Das Hydrochlorid 60-HCl wurde in Wasser gelöst,mit konz. Ammoniak alkalisiert und die Base durch Zusatz von Ammoniumsulfat ausgesalzen.Anschließend wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert,mit wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet und der, nach dem Abziehen des LM verbleibende Rückstand aus Benzol umkristallisiert.Farblose Plättchen.

Schmp.: 95-96°C

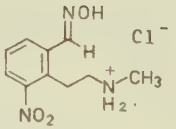
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3300, 3060, 3010, 2960, 2850, 2580 (breit), 1900 (breit), 1575, 1520, 1470, 1450, 1415, 1360, 1325, 1225, 1100, 1020, 930, 870, 820, 760, 640.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,42 (s, 1H, -CH=N-); 7,72-7,14 (m, 4H, aromat. H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H); 6,35 (s, 2H, austauschbar, -NH- und -OH); 3,12-2,71 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,47 (s, 3H, ≥N-CH_3).

$C_{10}H_{14}N_2O$ (178,2)

Ber.	C	67,39	H	7,92	N 15,72
Gef.	C	67,41	H	7,84	N 15,71

N-2-(2-Hydroximinomethyl-6-nitro-phenyl)-ethyl-N-methyl-ammoniumchlorid (61-HCl)



Darstellung nach all. Vorschrift, Methode A. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 85 %

Schmp.: 150-152°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3220, 3080, 2980, 2870, 2790, 2450, 1610, 1535, 1470, 1455, 1365, 1310, 1230, 1205, 1170, 1050, 1020, 975, 945, 920, 860, 820, 805, 780, 690, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,87 (s, 1H, austauschbar, =N-OH); 9,8-8,2 (sehr breites s, 2H, austauschbar, $-\overset{+}{N}H_2-$); 8,58 (s, 1H, -CH=N-); 8,11-7,42 (m, 3H, aromat. H, 3-H, 4-H, 5-H); 3,16 (s, 4H, Ar-CH_2-CH_2-$\overset{+}{N}\equiv$); 2,63 (s, 3H, $\equiv\overset{+}{N}$-CH_3).

$C_{10}H_{14}N_3O_3^+$ Cl^- (259,7)

Ber.	C	46,25	H	5,43	N 16,18
Gef.	C	46,27	H	5,50	N 16,24

3-Nitro-2-(2-methylamino-ethyl)-benzaldoxim (61)

Das Hydrochlorid 61-HCl wurde in Wasser gelöst, mit konz. Ammoniak alkalisiert und die Lösung mit Ammoniumsulfat gesättigt. Anschließend wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der, nach dem Trocknen und Abdestillieren des LM verbleibend Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Nadeln.

Schmp.: 151-153°C

IR-Spektrum(KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3320, 3140 (breit), 2960, 2870, 2810, 2580 (breit), 1960 (breit), 1600, 1565, 1520, 1480, 1450, 1420, 1360, 1340, 1290, 1265, 1230, 1185, 1165, 1120, 1100, 1085, 1000, 965, 930, 915, 880, 850, 820, 810, 800, 750, 695.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 12,5-8,5 (sehr breites s, 2H, austauschbar, =N-OH und -NH-); 8,47 (s, 1H, -CH=N-); 7,97 und 7,81 (2d, 2H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, ^4J = 1,6 Hz für beide, 4-H, 6-H); 7,45 (t, 1H, aromat.H, ^3J = 8,0 Hz, 5-H); 3,02-2,55 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,26 (s, 3H, ≥N-CH_3).

Nach 24h:

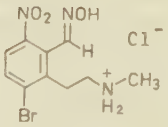
Signal bei 8,47 nur noch 0,65 H, zugleich neues Signal bei 4,37 (s, 0,35 H), sowie weitere Veränderungen (s. Abb. S.56).

Massenspektrum (150°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ fehlt, 206(5,6), 191(16), 190(46), 189(77), 159(4,8), 144(20), 143(100), 142(15), 131(11), 129(6,4), 128(8,0), 117(8,0), 116(10), 115(17), 103(16), 102(11), 91(8,0), 90(7,2), 89(15), 77(16), 76(11), 75(12), 63(18), 51(16).

$C_{10}H_{13}N_3O_3$ (223,2)

Ber.	C	53,81	H	5,87	N 18,82
Gef.	C	53,56	H	5,81	N 19,03

N-2-(6-Brom-2-hydroximinomethyl-3-nitro-phenyl)-ethyl-N-methylammoniumchlorid (62-HCl)



Darstellung aus 42 nach allg. Vorschrift, Methode A. Umkristallisiert aus Methanol/Ether.Farblose Kristalle.

Ausbeute: 71 %

Schmp.: 178-179°C (E- und Z-Form)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3280, 3080, 2960, 2860, 2790, 2450, 1595, 1555, 1525, 1470, 1450, 1400, 1345, 1270, 1250, 1195, 1180, 1165, 1140, 1100, 1050, 1045, 1015, 975, 965, 950, 935, 915, 905, 890, 840, 810, 780, 740, 730, 705, 660.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,94 (s, 0,6H, austauschbar, =N-OH, E-Form); 11,66 (s, 0,4H, austauschbar, =N-OH, Z-Form); 9,35 (s, 2H, austauschbar, $-\overset{+}{N}H_2-$); 8,48 (s, 0,6H, -CH=N-, E-Form); 8,06 (s, 0,4H, -CH=N-, Z-Form); 8,03-7,76 (m bzw. 2AB überlagert, 2H, aromat.H, 4-H, 5-H, E und Z); 3,43-2,78 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-$\overset{+}{N}$=); 2,59 und 2,57 (2s, 3H, $=\overset{+}{N}$-CH_3, E und Z).

Massenspektrum (180°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ der Base fehlt, 286(1), 284(1), 271(9), 270(9), 269(18), 268(8), 267(9), 253(24), 251(19), 225(21), 224(12), 223(81), 222 (11), 221(64), 156(11), 144(18), 143(23), 142(100), 131(11), 130(12), 128(13), 116(16), 115(26), 114(17), 103(13), 102 (25), 101(16), 89(29), 88(16), 82(14), 80(15), 77(23), 76 (21), 75(29), 74(19), 63(30), 62(16), 51(33), 50(19).

$C_{10}H_{13}BrN_2O_3^+$ Cl^- (338,6)

Ber.	C	35,47	H	3,87	N 12,41
Gef.	C	35,64	H	3,81	N 12,25

3-Brom-6-nitro-2-(2-methylamino-ethyl)-benzaldoxim (62)

Die Base konnte nicht aus dem Hydrochlorid 62-HCl erhalten werden,da sie sich beim Ausschütteln zersetzte.Sie wurde deshalb nach Methode C aus 42 dargestellt.Umkristallisiert ohne Erwärmen aus Ethanol/Ether/Petrolether 40/60. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 82 %

Schmp.: 115-116°C (E- und Z-Form)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3420 (breit), 3310, 3080, 3950, 3860, 2580 (breit), 1900 (breit), 1595, 1565, 1515, 1475, 1455, 1470, 1340, 1295, 1235, 1200, 1150, 1095, 985, 955, 935, 910, 890, 850, 840, 815, 780, 765, 740, 730, 710.

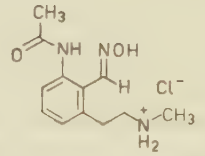
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 8,44 (s, 0,8H, -CH=N-, E-Form); 7,96-7,65 (m, 2,2H, aromat. H, 4-H, 5-H, E und Z, -CH=N-, Z-Form); 3,12-2,46 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,30 (s, 3H, ≥N-CH_3).
Für die austauschbaren Protonen waren im Spektrum keine Signale erkennbar.

$C_{10}H_{10}BrN_3O_3$ (302,1)

Ber.	C	39,75	H	4,00	N 13,91
Gef.	C	39,61	H	4,03	N 13,87

N-2-(3-Acetamido-2-hydroximinomethyl-phenyl)-ethyl-N-methyl-ammoniumchlorid (66-HCl)

Darstellung aus 19 nach allg. Vorschrift, Methode A. Umkristallisiert aus Ethanol/Ether. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 73 %

Schmp.: 163°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3180, 3080, 3000, 2910, 2780, 2640, 2420, 1670, 1630, 1610, 1590, 1565, 1465, 1435, 1370, 1330, 1320, 1300, 1260, 1230, 1205, 1190, 1140, 1045, 1015, 990, 975, 945, 870, 795, 780, 750.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,60 (s, 1H, austauschbar, =N-OH); 10,53 (s, 1H, austauschbar, Ar-NH-C(=O)-); 8,80 (s, 2H, breit, austauschbar, -$\overset{+}{N}H_2$-); 8,43 (s, 1H, -CH=N-); 7,93 (dd, 1H, ^3J = 8,0 Hz, ^4J = 1,6 Hz, 4-H); 7,31 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, 5-H); 7,06 (dd, 1H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, ^4J = 1,6 Hz, 6-H); 3,07 ("s", 4H, Ar-CH_2-CH_2-$\overset{+}{N}$≤); 2,55 (s, 3H, ≥$\overset{+}{N}$-CH_3); 2,08 (s, 3H, O=C-CH_3).

$C_{12}H_{18}N_3O_2^+ Cl^-$ (271,7)

N-[2-Hydroximinomethyl-3-(2-methylamino-ethyl)-phenyl]-acetamid (66)

Darstellung aus 19 nach allg, Vorschrift, Methode C. Umkristallisiert aus Ethylacetat.Farblose Kristalle.

Ausbeute: 69 %

Schmp.: 143°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3300, 3200, 3150, 3080, 2970, 2880, 2860, 2570 (breit), 1900 (breit), 1680, 1615, 1580, 1525, 1465, 1420, 1365, 1335, 1315, 1295, 1245, 1200, 1185, 1095, 1060, 1010, 970, 940, 875, 790, 740.

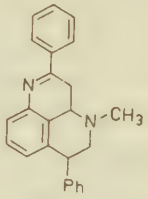
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,63 (s, 1H, austauschbar, =N-OH); 8,44 (s, 1H, -CH=N-); 8,04 (dd, 1H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, ^4J = 1,6 Hz, 6-H); 7,25 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, 5-H); 6,99 (dd, 1H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, ^4J = 1,6 Hz, 4-H); 2,98-2,56 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N$\leq$); 2,28 (s, 3H, $\geq$N-CH_3); 2,07 (s, 3H, O=C-CH_3).
Die austauschbaren Protonen der Amidgruppe und der sek. Aminogruppe konnten nicht lokalisiert werden.

Massenspektrum (220°C): m/e (rel. Int./ %) = 236(1,3, M^++1), 218(7,1), 205(9,4), 204(8,1), 203(26), 202(29), 201(21), 200(56), 199(58), 198(45), 187(19), 184(18), 183(13), 171 (10), 169(6,8), 160(7,1), 159(17), 158(9,7), 157(7,1), 146(44), 145(18), 144(100), 143(12), 132(11), 131(13), 130(10), 117(10), 116(11), 115(16), 114(7,7), 103(10), 102(7,4), 89(14), 88(7,1), 77(10), 63(9,7), 51(9,4).

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (235,3)

Ber.	C	61,62	H	7,28	N 17,86
Gef.	C	61,54	H	7,44	N 17,77

4-Methyl-2,6-diphenyl-3a,4,5,6-tetrahydro-1,4-diaza-3H-phenalen (67)



Darstellung analog LIEBERMANN und KROPF [68].

250mg Acetophenon wurde mit dem doppelten Volumen Ethanol gemischt und darin 500mg 14 aufgelöst. Anschließend wurde 0,25ml gesättigte Natriumcarbonatlösung zugegeben und 1d stehengelassen. Die entstandenen Kristalle wurden abgesaugt und der organische Anteil mit Methylenchlorid herausgelöst. Nach dem Abziehen des LM wurde aus Ethanol umkristallisiert. Schwach gelblich gefärbte Kristalle.

Ausbeute: 41 %

Schmp.: 133-134°C (Diastereomere)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3060, 3030, 2980, 2960, 2880, 2850, 2770, 2730, 1605, 1590, 1580, 1560, 1490, 1470, 1445, 1420, 1370, 1355, 1340, 1320, 1305, 1230, 1195, 1185, 1135, 1125, 1080, 1050, 1030, 1000, 990, 970, 915, 850, 825, 810, 790, 780, 765, 750, 735, 715, 705, 695, 660, 630.

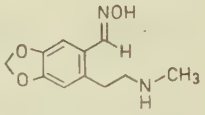
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,18-6,65 (m, 13H, aromat. H, 2x $-C_6H_5$, 7-H, 8-H, 9-H); 4,40 und 4,10 (2m, 1H, 6-H, Diastereomere); 3,62-2,44 (m, 5H, 3-H_2, 3a-H, 5-H_2); 2,51 und 2,39 (2s, 3H, $\geq$N-CH_3, Diastereomere).
Verhältnis der Diastereomerenpaare: 4:6

Massenspektrum (155°C): m/e (rel. Int./ %) = 339(6,7), 338(24, M^+), 337(8,3), 296(22), 295(100), 294(45), 280(2,8), 235(5,6), 218(5,0), 217(3,9), 216(3,9), 192(7,2), 191(6,1), 190(2,8), 189(5,0), 156(2,8).

$C_{24}H_{22}N_2$ (338,5)

Ber.	C	85,17	H	6,55	N 8,28
Gef.	C	85,23	H	6,64	N 8,38

6-(2-Methylaminoethyl)-1,3-benzodioxolo-5-carbaldehyd-oxim (68)



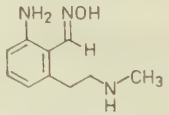
Darstellung aus 50 nach allg. Vorschrift, Methode C. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 81 %

Schmp.: 148-149°C Lit.[2]: 145-146°C Lit.[3]: 148-149°C
Lit.[4]: 145°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,5-10,5 (s, breit, 1H, austauschbar, =N-OH); 8,27 (s, 1H, -CH=N-); 7,15 (s, 1H, aromat. H, 4-H); 6,79 (s, 1H, aromat. H, 7-H); 5,99 (s, 2H, -O-CH_2-O-); 2,95-2,45 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤)1 2,29 (s, 3H, ≥N-CH_3).
identisch mit Literaturspektrum [3]

2-Amino-6-(2-methylaminoethyl)-benzaldoxim (69)



Darstellung aus 13 nach allg. Vorschrift, Methode C. Umkristallisiert aus Aceton. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 36 %

Schmp.: 147°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3420, 3300, 3260, 3170, 3060, 2980, 2940, 2870, 2540 (breit), 1975, 1900 (breit), 1840, 1610, 1570, 1525, 1480, 1445, 1410, 1340, 1325, 1280, 1220, 1170, 1140, 1105, 1045, 1000, 950, 880, 805, 755, 730, 640.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,5-10,0 (s, 1H, austauschbar, =N-OH); 8,48 (s, 1H, -CH=N-); 6,96 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 7,2 Hz, ^4J = 1,6 Hz für beide, 3-H, 5-H); 6,44 (s, 2H, austauschbar, Ar-NH_2); 2,87-2,59 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N≤); 2,29 (s, 3H, ≥N-CH_3).
Das Proton der sek. Aminogruppe war nicht lokalisierbar.

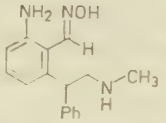
Massenspektrum (130°C): m/e (rel. Int./ %) = 193(4,5, M^+), 176(46), 161(29), 160(16), 159(30), 150(84), 146(11), 145 (61), 144(12), 134(13), 133(100), 132(46), 131(32), 118(14), 117(16), 116(13), 106(16), 105(13), 104(29), 91(13), 78(13), 77(25), 65(13), 52(12), 51(16).

$C_{10}H_{15}N_3O$ (193,3)

Ber.	C	62,15	H	7,82	N 21,74
Gef.	C	62,11	H	7,93	N 21,90

2-Amino-6-(2-methylamino-1-phenyl-ethyl)-benzaldoxim (72)

Darstellung aus 14 nach allg. Vorschrift, Methode C. Umkristallisiert aus Ethylacetat. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 83 %

Schmp.: 148°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3430, 3310, 3060, 3030, 2980, 2960, 2900, 2850, 2640 (breit), 1950, 1615, 1600, 1590, 1490, 1460, 1440, 1420, 1360, 1340, 1300, 1220, 1185, 1170, 1140, 1110, 1075, 1035, 1010, 980, 970, 945, 935, 865, 840, 780, 760, 720, 700, 680.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6/CD_2Cl_2/1:1): δ/ppm = 10,82 (s, 1H, austauschbar, =N-OH); 8,58 (s, 1H, -CH=N-); 7,21 (s, 5H, aromat. H, -C_6H_5); 7,05 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 7,2 Hz, 4-H); 6,63 und 6,60 (2d, überlagert, 2H, ^3J = 7,2 Hz, 3-H, 5-H); 6,30 (s, 2H, austauschbar, Ar-NH_2); 4,43 (t, 1H, ^3J = 7,5 Hz, Ar-CH-Ar); 3,05 (d, 2H, ^2J = ^3J = 7,5 Hz, -NH-CH_2-CH≤); 2,33 (s, 3H, ≥N-CH_3).

Das Proton der sek. Aminogruppe war nicht lokalisierbar.

Massenspektrum (160°C): m/e (rel. Int./ %) = 269 (0,26, M^+), 252(1,5), 238(9,2), 237(7,6), 236(32), 235(61), 226(24), 221(5,5), 220(12), 219(24), 218(7,4), 210(16), 109(100), 208(14), 207(5,3), 195(5,3), 194(13), 193(9,7), 190(5,3), 180(9,2), 178(8,7), 165(12), 152(8,2), 131(18), 118(7,6), 117(15), 109(8,7), 104(16), 91(8,2), 89(5,3), 78(5,0), 77(11), 51(5,0).

$C_{16}H_{19}N_3O$ (269,3)

Ber.	C	71,35	H	7,11	N 15,60
Gef.	C	71,18	H	7,19	N 15,55

2-Amino-6-(2-methylamino-1-phenyl-ethyl)-benzaldoxim-dihydrochlorid-monohydrat (73)

Darstellung durch Einleiten von HCl in eine Lösung von 70 in trockenem Chloroform/abs. Ether.Der Niederschlag wurde abfiltriert und i.Vak. getrocknet.Gelbe,stark hygroskopische Substanz.

Schmp.: 95°C

Beim Umkristallisieren aus abs. Ethanol tritt Zersetzung zum Iminiumsalz 16-Cl ein.

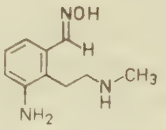
Elementaranalyse vor dem Umkristallisieren:

$C_{16}H_{19}N_3O \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$ (360,3)

Ber.	C	53,34	H	6,43	N 11,66
Gef.	C	53,07	H	5,98	N 11,56

Im ^1H-NMR-Spektrum wirde ein Substanzgemisch von Dihydrochlorid, Monohydrochlorid und Iminiumsalz 16-Cl registriert. (s. Seite 68).

3-Amino-2-(2-methylaminoethyl)-benzaldoxim (71)



Darstellung aus 33 nach allg. Vorschrift, Methode C. Umkristallisiert aus Ethylacetat/Benzol. Schwachgelbe Kristalle *).

Ausbeute: 55 %

Schmp.: 112°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3460, 3380, 3300, 3280, 3080, 3040, 2950, 2860, 2560 (breit), 1870 (breit), 1630, 1585, 1465, 1420, 1330, 1315, 1290, 1150, 1100, 965, 905, 880, 835, 790, 735, 680.

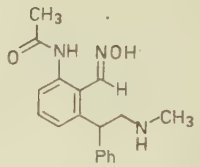
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,5-10,0 (s, 1H, austauschbar, =N-OH); 8,32 (s, 1H, -CH=N-); 6,90 (d, 2H, aromat. H, ^3J = 4,8 Hz, 4-H, 6-H); 6,70 (t, 1H, aromat. H, ^3J = 4,8 Hz, 5-H); 4,74 (s, breit, 3H, austauschbar, Ar-NH_2 und -NH-); 2,85-2,39 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N$\leq$); 2,29 (s, 3H, $\geq$N-CH_3).

Massenspektrum (150°C): m/e (rel. Int./ %) = 193(1,6, M^+), 176(4,0), 162(8,8), 161(14), 160(56), 159(100), 158(72), 150(9,6), 145(7,6), 144(20), 143(5,2), 133(14), 132(7,6), 131(9,2), 130(7,2), 119(23), 118(12), 117(14), 116(8,4), 104(7,6), 91(14), 90(6,4), 89(8,8), 80(11), 79(7,6), 78(44), 77(18), 76(5,2), 65(9,6), 63(10), 52(14), 51(14), 50(9,6).

$C_{10}H_{15}N_3O$ (193,3)

*) Die Substanz konnte nur aus der angegebenen LM-Kombination kristallin erhalten werden, wobei sie jedoch hartnäckig unstöchiometrische Mengen Benzol festhielt. Eine exakte Elementaranalyse kann daher nicht angegeben werden.

N-[3-(2-Methylamino-1-phenyl-ethyl)-2-hydroximinomethyl-phenyl]-acetamid (72)



Darstellung aus 21 nach allg. Vorschrift, Methode C. Umkristallisiert aus Ethylacetat. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 59 %

Schmp.: 146°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3210, 3070, 2980, 2950, 2870, 2580 (breit), 1860 (breit), 1700, 1605, 1580, 1545, 1490, 1470, 1455, 1440, 1420, 1370, 1300, 1295, 1200, 1180, 1150, 1135, 1105, 1190, 1005, 985, 970, 930, 865, 845, 820, 795, 760, 740, 705.

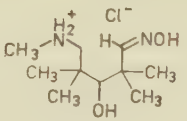
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 12,0-10,5 (s, 1H, austauschbar, =N-OH); 10,42 (s, 1H, austauschbar, Ar-NH-C(=O)); 8,44 (s, 1H, -CH=N-); 7,94 (d, 1H, aromat. H, ^3J = 8,0 Hz, 6-H); 7,43-7,04 (m, 7H, aromat. H, $-C_6H_5$, 4-H, 5-H); 4,62 (t, 1H, ^3J = 7,2 Hz, Ar-CH-Ar); 3,05 (d, 2H, ^2J = ^3J = 7,2 Hz, -NH-CH_2-CH$\leq$); 2,50 und 2,26 (2s, 3H, $\geq$N-CH_3, Rotamere); 2,04 (s, 3H, O=C-CH_3);
Das Proton der sek. Aminogruppe war nicht lokalisierbar.

Massenspektrum (180°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ fehlt, 294(0,23), 293(0,25), 278(10), 277(9,0), 276(7,0), 275(33), 274(23), 236(10), 235(21), 232(21), 222(21), 221(19), 220 (100), 219(18), 218(11), 198(46), 197(12), 196(13), 195 (8,5), 194(20), 193(9,5), 191(10), 190(30), 184(26), 183 (17), 178(24), 177(9,2), 176(11), 165(23), 164(11), 163(12), 152(10), 137(10), 116(13), 115(13), 103(11), 91(12), 77(24).

$C_{18}H_{21}N_3O_2$ (311,4)

Ber.	C	69,43	H	6,80	N 13,49
Gef.	C	69,06	H	6,78	N 13,52

N-(5-Hydroximino-3-hydroxy-2,2,4,4-tetramethyl-pentyl)-N-methylammoniumchlorid (74)



1,5g 45 wurden mit 0,35 Hydroxylammoniumchlorid in 20ml abs. Ethanol 5 Min unter Rückfluß erhitzt.Das LM wurde abgezogen und der Rückstand unter Erwärmen in einem Gemisch von Ethylacetat/Ethanol (2:1) gelöst.Anschließend wurde abs. Ether bis zur Trübung zugegeben.Beim Reiben an der Gefäßwand setzte Kristallisation ein.Umkristallisiert aus Ethylacetat/Ethanol (2:1) unter Zusatz von Ether.Farblose Kristalle.

Schmp.: 141°C

Ausbeute: 980mg

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3310, 3080, 2980, 2880, 2790, 1695, 1640, 1600, 1465, 1430, 1415, 1405, 1385, 1340, 1295, 1185, 1120, 1045, 1035, 1010, 1000, 980, 955, 930, 880, 835, 775, 680, 640.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,35 (s, 1H, austauschbar, =N-OH); 7,0-8,5 (s, breit, 2H, austauschbar, $-\overset{+}{N}H_2-$); 7,37 (s, 1H, -CH=N-); 3,36 (s, 1H, 3-H); 3,18 (s, 1H, austauschbar, 3-OH); 2,90/2,61 (AB, 2H, $|J_{AB}|$ = 12,8 Hz, 1-H_2); 2,51 (s, 3H, $\overset{+}{N}-CH_3$); 1,18/1,09/1,01/0,92 (4s, 12H, 4x $-CH_3$).

^{13}C-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 156,27 (C-5); 79,29 (C-3); 59,64(C-1); 42,41 und 39,28 (C-4 und C-2); 34,23 ($\overset{+}{N}-CH_3$); 26,51; 25,23; 22,78; 21,60 (4x $-CH_3$).

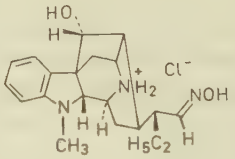
Massenspektrum (190°C): m/e (rel. Int./ %) = M^+ fehlt, 170(2,1, M^+-32), 169(4,8), 99(7,3), 98(100), 96(3,0), 84(3,3), 82(5,2), 70(4,2), 68(5,5), 58(3,0), 57(5,2), 56(7,9).

$C_{10}H_{23}N_2O_2^+$ Cl^- (238,8)

Ber.	C	50,31	H	9,71	N 11,73
Gef.	C	50,16	H	9,62	N 11,62

21-Hydroximino-17-hydroxy-4,21-seco-(17R,20S)ajmalanium-chlorid (75-HCl)

(Ajmalinoximhydrochlorid)



500mg Hydroxylammoniumchlorid wurden in 5ml Wasser gelöst.Nach Zugabe von 500mg Ajmalin-methanolat wurde 10 Min erwärmt.Anschließend wurde die Lösung 2h in der Kälte stehengelassen.Das dabei ausgefallene Produkt wurde abfiltriert,im Vakuumexsikkator getrocknet und auf dem Wasserbad aus 2ml Wasser umkristallisiert.Farblose Kristalle.

Ausbeute: 450mg

Schmp.: 215-220°C Lit.[7]: 218°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3450, 3050, 2970, 2880, 2820, 1605, 1480, 1465, 1385, 1330, 1295, 1275, 1260, 1200, 1160, 1120, 1080, 1060, 1020, 1000, 965, 930, 785, 760, 745, 665.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,83 und 10,40 (2s, 1H, austauschbar, =N-OH, E und Z); 9,24 und 8,8 (2s, breit, 2H, austauschbar, $-\overset{+}{N}H_2-$, E und Z); 7,43-6,64 (m, 4H, aromat. H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H); 7,17 und 6,45 (2d, 1H, ^3J = 8,0 Hz für beide, -CH=N-, E und Z); 3,95 (s, 1H, 17-H); 3,85-3,06 und 2,70-1,00 (2m, 12H, Protonen des heterocyclischen Molekülteils,die nicht getrennt zugeordnet werden können); 2,70 (s, 3H, $\geq$N-CH_3); 0,83 (t, 3H, 18-CH_3).

Aus dem Spektrum ergibt sich für die Isomere ein Verhältnis von E:Z = 40:60.

17-Hydroxy-4,21-seco-(17R,20S)ajmalan-21-aldoxim (75)
(Ajmalinoxim)

Freisetzung der Base:

75-HCl wurde in Wasser gelöst und mit verd. Ammoniak versetzt.Der entstandene Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen,getrocknet und aus Benzol umkristallisiert.Dazu wurde die benzolische Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt,bis Kristallisation einsetzte.Farblose Kristalle.

Schmp.: 135°C (E und Z) Lit.[7]: 220°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 3050, 2960, 2880, 2800, 1605, 1480, 1465, 1420, 1375, 1330, 1295, 1270, 1200, 1160, 1125, 1080, 1060, 1040, 1025, 995, 960, 930, 870, 800, 790, 760, 745, 665.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,43 und 10,30 (2s, 1H, austauschbar, =N-OH, E und Z); 7,41-6,56 (m, 4H, aromat. H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H); 7,16 und 6,42 (2d, 1H, ^3J = 8,8 Hz für beide, -CH=N-, E und Z); 5,04 (d, 1H, austauschbar, ^3J = 3,2 Hz, 17-OH); 3,84 (d, 1H, ^3J = 3,2 Hz, nach D_2O-Austausch s, 17-H); 3,34-2,88 und 2,25-1,00 (2m, 12H, Protonen des heterocyclischen Molekülteils,die nicht getrennt zugeordnet werden können); 2,61 (s, 3H, $\geq$N-CH_3); 0,82 (t, 3H, 18-CH_3).

Aus dem Spektrum ergibt sich für die Isomere ein Verhältnis von E:Z = 3:1.

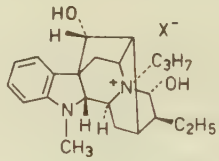
Massenspektrum (250°): m/e (rel. Int./ %) = 341(14, M^+), 324(22), 323(18), 246(11), 233(11), 197(30), 183(13), 182 (12), 179(24), 173(16), 158(15), 157(11), 146(18), 145 (100), 144(53), 132(14), 131(23), 110(34), 91(20), 84(29), 80(31), 78(21), 77(15).

$C_{20}H_{27}N_3O_2$ (341,5)

Ber.	C	70,35	H	7,97	N 12,31
Gef.	C	70,28	H	7,93	N 12,18

17,21-Dihydroxy-4-n-propyl-(17R)ajmalaniumsalze (76-X)

(Prajmaliumbitartrat und -bromid)



76-Hydrogentartrat (handelsüblich)

Schmp.: 145°C Lit.[84]: 149-152°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,52-6,69 (m, 4H, aromat. H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H); 6,29 (s, breit, austauschbar, 5x -OH); 5,69/5,38/5,30 (3s, 1H, 21-H, Diastereomere); 4,24 (s, 1H, 17-H); 3,96 (s, 2H, -CH-CH-, Tartrat); 2,72 (s, 3H, ≥N-CH_3); 4,07-2,80 und 2,41-0,81 (2m, 22H, Protonen des heterocyclischen Molekülteils,die sich nicht getrennt zuordnen lassen).

76-Bromid

Darstellung:

76-Hydrogentartrat wurde in Wasser gelöst und nach Zusatz von verd. Ammoniak in Ether ausgeschüttelt.In die getrocknete etherische Lösung wurde HBr eingeleitet.Der erhaltene Niederschlag wurde aus Methanol unter Zusatz von peroxidfreiem Ether umkristallisiert.Farblose Kristalle.

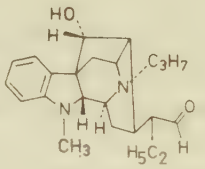
Schmp.: 287°C Lit.[71]: 282-284°C

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 8,93/8,47; 8,14/8,06 und 7,96/7,85 (3d, 1H, austauschbar, 21-OH, Diastereomere); 7,54-6,70 (m, 4H, aromat. H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H); 5,65 (s, breit, 1H, austauschbar, 17-OH); 5,24/5,15/5,06; 4,70/4,62/4,53 (2t, nach D_2O-Austausch 2d, 1H, 21-H, Diastereomere); 4,32 (d, 1H, ^3J = 6,4 Hz, nach D_2O-Austausch s, 17-H); 2,76 (s, 3H, ≥N-CH_3); 3,93-2,91 und 2,42-0,73 (2m, 22H, Protonen des heterocyclischen Molekülteils,die sich nicht getrennt zuordnen lassen).

84) The Merck Index, 9th Edition 1976, 7506.

17-Hydroxy-4-propyl-4,21-seco-(17R)ajmalan-21-aldehyd (78)

(Aldehydbase des 4-Propylajmalins)



Darstellung:

Eine wäßrige Lösung von 76-Hydrogentartrat wurde mit verd. Ammoniak versetzt und in Ether ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des LM wurde der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle.

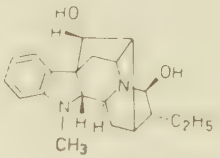
Schmp.: 112-114°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 3300, 3110, 2970, 2940, 2880, 2740, 1710 (schwache Schulter), 1605, 1475, 1465, 1425, 1380, 1355, 1325, 1285, 1270, 1260, 1225, 1200, 1185, 1155, 1125, 1080, 1050, 1020, 960, 940, 925, 865, 810, 790, 770, 745.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9,33/9,29 und 9,13/9,09 (2d, 1H, ^3J = 3,2 Hz für beide, $\geq$CH=O, Diastereomere); 7,42-6,56 (m, 4H, aromat. H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H); 5,1 (s, breit, 1H, austauschbar, 17-OH); 3,88 (s, 1H, 17-H); 2,64 (s, 3H, $\geq$N-CH_3); 3,28-2,69 und 2,34-0,73 (2m, 22H, Protonen des heterocyclischen Molekülteils, die sich nicht getrennt zuordnen lassen).

(17R,20α,21β)Ajmalan-17,21-diol (80)

(Isoajmalin)



Darstellung nach der Lit.[7], Methode (b) aus Ajmalin. Umkristallisiert aus Methanol/Wasser.

Ausbeute: 53 %

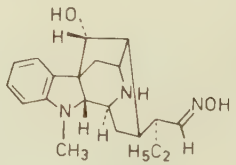
Schmp.: 267°C Lit.[7]: 265°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3510, 3040, 2960, 2930, 2910, 2870, 1605, 1475, 1465, 1420, 1380, 1360, 1345, 1330, 1320, 1290, 1275, 1260, 1210, 1185, 1165, 1135, 1110, 1080, 1070, 1045, 1020, 990, 955, 930, 890, 875, 850, 785, 765, 750, 675, 645, 630.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 7,45-6,56 (m, 4H, aromat. H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H); 6,0-4,0 (s, breit, 2H, austauschbar, 21-OH und 17-OH); 4,17 (s, 1H, 21-H); 3,84 (d, 1H, ^3J = 6,3 Hz, 17-H); 3,46-3,20 (m, 2H, 3-H, 5-H); 2,66 (s, 3H, $\geq$N-CH_3); 2,52 und 2,08-0,81 (s und m, Protonen des heterocyclischen Molekülteils,die sich nicht getrennt zuordnen lassen).

17-Hydroxy-4,21-seco-(17R,20R)ajmalan-21-aldoxim (81)

(Isoajmalinoxim)



Darstellung nach der Lit.[7]. Umkristallisiert aus Benzol.

Ausbeute: 62 %

Schmp.: 123°C (E und Z) Lit.[7]: 185°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3380, 3040, 2960, 2930, 2870, 2790, 1605, 1475, 1460, 1420, 1350, 1295, 1265, 1210, 1160, 1140, 1100, 1060, 1035, 1020, 950, 890, 790, 760, 745, 680.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,28 (s, breit, 1H, austauschbar, =N-OH); 7,43-6,54 (m, 4H, aromat. H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H); 7,13 und 6,46 (2d, 1H, ^3J = 8,1 Hz für beide -CH=N-, E und Z); 5,10 (s 1H, austauschbar, 17-OH); 2,58 (s, 3H, $\geq$N-CH_3); 2,26-0,70 (m, 13H, Protonen des heterocyclischen Molekülteils, die sich nicht getrennt zuordnen lassen).

Aus dem Spektrum ergibt sich für die Isomere ein Verhältnis von E:Z = 4:1.

4-Methyl-6-phenyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1,4-diaza-phenalen-2-on (Diastereomere 82a und 82b)

500mg 18 wurden in 20ml Pyridin/Acetanhydrid (3:1,V/V) bis zur Auflösung der Substanz unter Rückfluß erhitzt (ca. 10 Min). Die Lösung färbte sich dabei vorübergehend gelb,wurde aber rasch wieder nahezu farblos.Nach dem Abziehen der LM kristallisierte bei Zusatz von Ether und Reiben an der Gefäßwand eine farblose Substanz.Die Kristalle wurden nach 30 Min abfiltriert und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 180mg 82a Schmp.: 188-189°C

DC: R_f = 0,3 (FM II)

Aus der verbleibenden Mutterlauge kristallisierte nach Abtrennung von 82a noch weitere 200mg Substanz.Diese erwies sich nach dem DC als Gemisch von 82a mit einer weiteren Verbindung (82b) mit dem R_f-Wert 0,4.

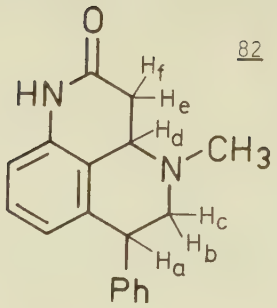
Zur Isolierung von 82b wurden 200mg des Gemisches durch PSC auf Kieselgel (Schichtdicke 3mm) in Fließmittel II getrennt.Die ausgekratzten Zonen wurden mit Methanol eluiert und die Substanzen aus Aceton/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 90mg 82a und 40mg 82b

82b: Schmp.: 174-175°C DC: R_f = 0,4 (FM II)

82a: IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3210, 3150, 3090, 3060, 3030, 3000, 2960, 2940, 2900, 2850, 2790, 2780, 1680, 1595, 1495, 1470, 1455, 1385, 1350, 1245, 1215, 1180, 1165, 1140, 1090, 1075, 1050, 1025, 970, 875, 805, 780, 770, 750, 700, 645, 630.

82b: IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3240, 3080, 3060, 3030, 3000, 2950, 2890, 2830, 2790, 2720, 1690, 1600, 1490, 1470, 1450, 1380, 1365, 1345, 1305, 1255, 1245, 1200, 1175, 1165, 1140, 1125, 1085, 1060, 1030, 1010, 980, 970, 930, 870, 835, 800, 785, 765, 740, 705, 650.



82

270 MHz-^{1}H-NMR-Spektren in $CDCl_3$

Tabelle der chemischen Verschiebungen in δ/ppm (TMS):

	austauschbare H	aromatische H		
Proton	Ar-NH-C=O	$-C_6H_5$	8-H	7-H und 9-H
82a	8,78 s	7,37-7,17 m	7,06 t	6,61 d 6,56 d
			^3J = 7,8 Hz	
82b	8,79 s	7,26-7,19 m	7,10 t	6,76 d 6,70 d
			^3J = 7,8 Hz	

Proton	H_a	H_b	H_c	H_d	H_e	H_f
82a	4,35 dd	3,19 dd	2,65 t	3,58 dd	3,05 dd	2,53 t
82b	4,07 "d"	3,03 "d"	2,92 dd	3,40 dd	3,06 dd	2,57 t

	82a	82b
$\geq N-CH_3$	2,48 s	2,35 s

Tabelle der Kopplungskonstanten (Hz) :

	$^3J_{ab}$	$^3J_{ac}$	$^2J_{bc}$	$^3J_{de}$	$^3J_{df}$	$^2J_{ef}$	$^5J_{ad}$
82a	5,5	12	12	5,0	15	15	1,5
82b	< 1	4,5	12	5,0	15	15	–

Massenspektrum (identischer Abbau, t = 130°C): m/e (rel. Int./ %) = 279(5,7), 278(27, M^+), 277(6,5), 236(19), 235 (100), 234(65), 220(6,6), 216(4,9), 206(11), 204(8,0), 193(6,8), 191(5,9), 178(7,8), 165(7,5), 130(5,4), 91(4,0), 77(3,7).

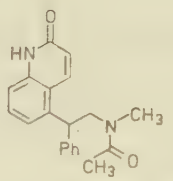
$C_{18}H_{18}N_2O$ (278,4)

	Ber.	C	77,67	H	6,52	N 10,06
82a:	Gef.	C	77,55	H	6,69	N 10,01
82b:	Gef.	C	77,27	H	6,81	N 9,71

N-[2-(2-Chinolon-5-yl)-2-phenyl-ethyl]-N-methyl-acetamid (83)

Darstellung:

Aus 18 oder 82 durch 5-6-stündiges Erhitzen in Acetanhydrid/Pyridin (1:3, V/V) unter Rückfluß. Nach dem Abdestillieren der LM i.Vak. wurde aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert.



Ausbeute (aus 82) : 67 %

Schmp.: 183°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3440, 3170, 3030, 2930, 2870, 1650 (breit), 1560, 1490, 1470, 1440, 1410, 1360, 1315, 1270, 1220, 1170, 1145, 1080, 1030, 980, 950, 915, 845, 810, 800, 765, 740, 715, 705, 650, 640.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,71 (s, 1H, austauschbar, Ar-NH-C=O); 7,56-7,11 (m, 8H, aromat. H, $-C_6H_5$ und 6-H, 7-H, 8-H); 5,02-4,77 (m, 1H, X-Teil eines ABX-Systems, Ar-CH-Ar); 4,15-3,79 (m, 2H, AB-Teil eines ABX-Systems, $\geq$N-CH_2-CH$\leq$); 2,76 und 2,66 (2s, 3H, $\geq$N-CH_3, Rotamere); 1,87 und 1,55 (2s, 3H, O=C-CH_3, Rotamere).

Massenspektrum (270°C): m/e (rel. Int./ %) = 320(6,3, M^+), 277(9,2), 247(13), 236(7,9), 235(47), 234(18), 217(5,8), 216(11), 104(13), 189(6,1), 178(5,5), 176(6,6). 152(5,0), 115(5,3), 89(6,1), 87(6,1), 86(100), 77(7,9), 58(5,5), 56(7,1), 51(5,8).

$C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320,4)

Auf die gleiche Weise wie 18 konnten auch die Iminiumsalze 16 und 27 durch Erhitzen mit Acetanhydrid/Pyridin innerhalb von 10-15 Min in 82 überführt werden.Bei Verlängerung der Reaktionszeit auf 5-6h resultierte dagegen 83. Es wurden dazu jeweis 20mg Iminiumsalz eingesetzt und die Reaktion an Hand der vorher isolierten Vergleichssubstanzen 82 und 83 auf dem DC verfolgt.

Darstellung von 84, 85 und 86

500mg 17 wurden in einem Gemisch von Acetanhydrid und Pyridin (20ml, 1:3,V/V) unter Rückfluß erhitzt,bis sich die Substanz aufgelöst und die zunächst aufgetretene Gelbfärbung wieder abgeschwächt hatte (ca. 10 Min). Anschließend wurden die LM abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert (0,1 Torr). Bei einer Luftbadtemperatur von 220°C ging zunächst ein öliges Produkt über,das nach Unterbrechung der Destillation in Ethanol aufgenommen und in ein Perchlorat überführt wurde.Umkristallisiert aus Ethanol/Ether.

Ausbeute: 80mg 84-$HClO_4$ Schmp.: 248°C

Bei Fortsetzung der Destillation und Steigerung der Luftbadtemperatur auf 250°C ging eine weiter Substanz über,die bereits im Kugelrohr z.T. kristallin erstarrte.Sie wurde aus Ethylacetat/Petrolether 40/60 umkristallisiert.

Ausbeute: 170mg 85 Schmp.: 182°C

Der verbleibende Destillationsrückstand wurde in Ethanol aufgenommen und mit Perchlorsäure versetzt.Bei Zusatz von Ether fiel der nicht übergegangene Anteil von 85 als Perchlorat aus und wurde aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

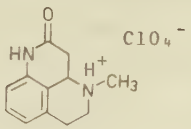
Ausbeute: 60mg 85-$HClO_4$ Schmp.: 278°C

Nach dem DC befand sich in der Mutterlauge,die nach Abtrennung von 85-$HClO_4$ zurückblieb noch eine weitere Substanz. Sie konnte daraus durch vollständiges Abdestillieren der LM und Umkristallisieren des erhaltenen Rückstands aus Methanol isoliert werden.

Ausbeute: 30mg 86-$HClO_4$ Schmp.: 239°C

4-Methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1,4-diazaphenalenium-perchlorat (84-$HClO_4$)

Darstellung durch Acetylierung von 17.



Schmp.: 248°C

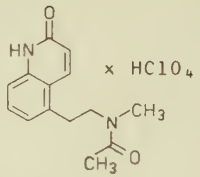
IR-Spektrum(KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3460, 3060, 2930, 2770, 2680, 2590, 2550, 1690, 1615, 1600, 1505, 1480, 1440, 1430, 1350, 1310, 1260, 1190, 1175, 1110, 1045, 1030, 970, 965, 920, 835, 810, 790, 745, 730, 680, 645, 640, 630, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 10,54 (s, 1H, austauschbar, Ar-NH-C=O); 10,08 (s, breit, 1H, austauschbar, -$\overset{+}{N}$H-); 7,28-6,78 (m, 3H, aromat. H, 7-H, 8-H, 9-H); 4,91-4,59 (m, 1H, 3a-H); 3,94-2,68 (m, 9H, 3-H_2, 5-H_2, 6-H_2, $\geq$N-CH_3 bei 3,00 ppm, aufgesetzt).

$C_{12}H_{15}N_2O^+$ (302,7)

Ber.	C	47,61	H	4,99	N 9,25
Gef.	C	47,65	H	4,96	N 9,37

N-[2-(2-Chinolon-5-yl)-ethyl]-N-methyl-acetamid-perchlorat (85-$HClO_4$)



Darstellung durch Acetylierung von 17.

Schmp.: 278°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3160, 3080, 3020, 2960, 1660, 1615, 1540, 1470, 1445, 1425, 1390, 1375, 1350, 1255, 1110 (breit), 1020, 1000, 980, 970, 930, 855, 835, 810, 785, 775, 730, 715, 665, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,48 (s, 2H, austauschbar, 2x -NH-); 8,28 und 8,16 (2d, 1H, ^3J = 8,8 Hz für beide, 4-H, Rotamere); 7,56-7,02 (m, 3H, aromat. H, 6-H, 7-H, 8-H); 6,59 (d, 1H, ^3J = 8,8 Hz, 3-H); 3,52-3,02 (m, 4H, Ar-CH_2-CH_2-N<); 2,94 und 2,83 (2s, 3H, >N-CH_3, Rotamere); 1,98 und 1,71 (2s, 3H, CH_3-C(=O)-, Rotamere).

$C_{14}H_{16}N_2O_2^+$ ClO_4^- (344,8)

Ber.	C	48,78	H	4,97	N 8,12
Gef.	C	48,52	H	4,97	N 8,16

N-[2-(2-Chinolon-5-yl)-ethyl]-N-methyl-acetamid (85)

Darstellung durch Acetylierung von 17.

Schmp.: 182°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3170, 3020, 2960, 2920, 2890, 2860, 2820, 1670, 1630, 1560, 1490, 1475, 1460, 1440, 1415, 1360, 1310, 1285, 1255, 1225, 1200, 1145, 1135, 1065, 1035, 1015, 1000, 955, 920, 885, 840, 810, 790, 770, 760, 745, 715, 630.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): identisch mit dem des Salzes, jedoch mit zusätzlichem Signal bei 11,73 (s, 1H, austauschbar, -NH-). Dafür fehlt das Signal bei 11,48 (s, 2H).

Massenspektrum (290°C): m/e (rel. Int./ %) = 245(43), 244(34, M^+), 201(40), 172(10), 171(39), 160(11), 159(100), 158(19), 133(16), 131(12), 120(21), 115(12), 103(13), 102 (9,0), 86(85), 77(18).

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244,3)

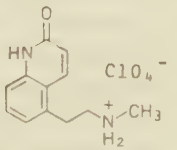
Ber.	C	68,83	H	6,60	N 11,47
Gef.	C	68,35	H	6,56	H 11,25

Hydrolyse von 85-$HClO_4$

150mg 85-$HClO_4$ wurden in einem Gemisch von 10ml 25proz. NaOH und 10ml Ethanol 4h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem DC hatte sich ein Produkt gebildet,jedoch war die Reaktion nicht quantitativ abgelaufen.Das Ethanol wurde anschließend abdestilliert,die Lösung mit verd. Schwefelsäure auf pH 8 gebracht und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der nach dem Entfernen des LM verbleibende Rückstand wurde über eine Säule mit bas. Aluminiumoxid getrennt (ϕ 2cm, Füllhöhe 6cm). Als Elutionsmittel diente ein Gemisch von Chloroform und Ethanol (80:20,V/V). Dabei wird die nicht umgesetzte Ausgangssubstanz zuerst eluiert,dann das Produkt.Dieses wurde anschließend in das Perchlorat überführt.

Ausbeute: 50mg 86-$HClO_4$ Schmp.: 237°C

N-[2-(2-Chinolon-5-yl)-ethyl]-N-methylammoniumperchlorat (86-$HClO_4$)



Darstellung durch Acetylierung von 17 oder Hydrolyse von 85.

Schmp.: 239°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3170-2790 (breit, 1660, 1610, 1560, 1505, 1470, 1445, 1425, 1390, 1325, 1295, 1230, 1100, 955, 925, 840, 805, 770, 740, 700, 630.

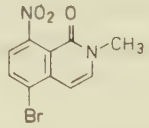
^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 11,80 (s, 1H, austauschbar, Ar-NH-C=O); 8,38 (s, 2H, austauschbar, $-\overset{+}{N}H_2-$); 8,11 (d, 1H, ^3J = 9,6 Hz, 4-H); 7,59-7,02 (m, 3H, aromat. H, 6-H, 7-H, 8-H); 6,59 (d, 1H, ^3J = 9,6 Hz, 3-H); 3,17 (s, 4H, $Ar-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}\equiv$); 2,65 (s, 3H, $\equiv\overset{+}{N}-CH_3$).

$C_{12}H_{15}N_2O^+ \; ClO_4^-$ (302,7)

Ber.	C	47,61	H	4,99	N 9,25
Gef.	C	47,83	H	5,01	N 9,34

Ebenso wie 17 ergaben die Iminiumsalze 15 und 25 beim Erhitzen in Acetanhydrid/Pyridin in einer Reaktionszeit von 10-15 Min ein Gemisch von 84 und 85. Der Einsatz von 84 führte wie die Umsetzung von 17, 15 und 25 innerhalb von 1-2h ausschließlich zu 85 als Endprodukt.Von den Iminiumsalzen sowie von 84 wurdem dazu jeweils 20mg eingesetzt und die Reaktion an Hand der vorher isolierten Vergleichssubstanzen 84 und 85 auf dem DC verfolgt.

5-Brom-2-methyl-8-nitro-1-isochinolon (89)



1g 7-Tosylat wurde in Wasser suspendiert,mit 5proz. Natriumcarbonatlösung alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt.Nach dem Entfernen des LM wurde der Rückstand mit Methanol extrahiert,der Extrakt eingedampft,auf eine Säule mit neutralem Aluminiumoxid (ø 2cm, Füllhöhe 6cm) gegeben und mit Chloroform eluiert.Die dabei erhaltene erste Fraktion wurde eingeengt und erneut über eine zweite,gleich große Säule mit basischem Aluminiumoxid mit dem gleichen LM chromatografiert.Nach dem DC befand sich das gewünschte Produkt in den ersten Fraktionen.Diese wurden eingedampft und aus Ethanol umkristallisiert.Schwach gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 40mg

Schmp.: 192°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100, 3050, 2950, 1660, 1625, 1590, 1530, 1480, 1415, 1375, 1340, 1310, 1215, 1190, 1155, 1110, 1060, 870, 840, 800, 775, 735, 730, 695.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,94/7,27 (AB, 2H, aromat. H, $|J_{AB}|$= 8,0 Hz, 6-H, 7-H); 7,30/6,86 (AB, 2H, $|J_{AB}|$= 8,8 Hz, 3-H, 4-H); 3,59 (s, 3H, $\rightarrow$N-CH_3).

Massenspektrum (170°C): m/e (rel. Int./ %) = 284/282(26/28, M^+), 238(16), 136(18), 226(12), 210(18), 108(20), 169 (11), 156(10), 144(16), 130(14), 129(100), 128(44), 117 (14), 114(18), 102(56), 101(28), 88(24), 87(46), 86(16), 77(14), 76(18), 75(28), 74(20), 63(18), 62(20), 51(18), 50(14).

$C_{10}H_7BrN_2O_3$ (283,1)

Ber.	C	42,43	H	2,49	N 9,90
Gef.	C	42,19	H	2,49	N 9,92

Dimer 91

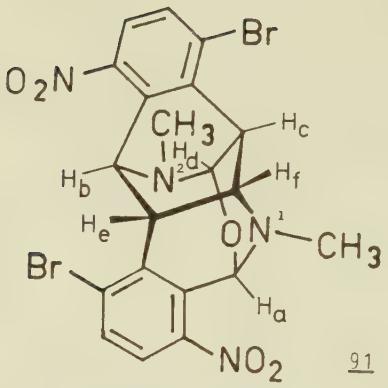
Isolierung:

3,5g 7-Tosylat wurden in Wasser suspendiert,mit 5proz. Natriumcarbonatlösung alkalisiert und in Ether ausgeschüttelt.Das LM wurde entfernt und der Rückstand mit Methanol extrahiert.Der dabei zurückbleibende,unlösliche Anteil wurde aus $CHCl_3$/Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 220mg (10 %)

Schmp.: 194°C

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080, 2980, 2940, 2910, 2860, 2820, 2790, 1595, 1555, 1525, 1445, 1345, 1280, 1245, 1180, 1135, 1080, 1055, 1035, 1030, 980, 950, 920, 905, 855, 825, 805, 785, 770, 735, 710, 690, 670.



91

270 MHz-^{1}H-NMR-Spektren von 91 in $CDCl_3$ und C_6D_6

Tabelle der chemischen Verschiebungen in δ/ppm (TMS) :

Proton	aromatische H	
$CDCl_3$	7,88/7,86 (AB, $\|J_{AB}\|$ = 8,9 Hz)	7,70 (t, 2H, ^3J = 8,6 Hz)
C_6D_6	7,23/7,19 (AB, $\|J_{AB}\|$ = 8,1 Hz)	6,96/6,90 (AB, $\|J_{AB}\|$ = 8,1 Hz)

Proton	H_a	H_b	H_c	H_d	H_e	H_f
$CDCl_3$	5,68 d	4,75 dd	4,54 d		4,06 dd	3,11 ddd
C_6D_6	5,82 d	4,72 dd	4,25 dd	4,15 ddd	3,62 dd	2,21 ddd

Proton	$\geq N^1$-CH_3	$\geq N^2$-CH_3
$CDCl_3$	2,78 s	2,02 s
C_6D_6	2,19 s	1,48 s

Tabelle der Kopplungskonstanten (Hz) :

	$^4J_{af}$	$^4J_{bd}$	$^3J_{be}$	$^3J_{cd}$	$^3J_{cf}$	$^4J_{df}$	$^3J_{ef}$
$CDCl_3$	1,2	0,6	2,9	–	2,2	1,7	10,2
C_6D_6	1,2	0,9	2,9	4,1	2,4	1,5	10,1

EI-Massenspektrum (200°C): m/e (rel. Int./ %) = 284(1,2) 282(1,2), 270(18), 269(88), 268(21), 267(92), 254(8,8), 252(9,2), 224(12), 223(42), 222(13), 221(42), 196(19), 194(18), 143(16), 142(100), 129(12), 127(35), 115(27), 114(10), 100(18), 99(16), 96(15), 94(23), 89(11), 88(11), 76(13), 75(20), 61(11), 50(13).

CI-Massenspektrum (265°C) m/e > 250 (rel. Int./ %) = 555/553/551(1,1/1,8/ 1,4, M^++1), 539(6,1), 537(9,8), 535 (5,7), 506(15), 478(10), 476(18), 474(11), 462(52), 460 (100), 458(52), 450(45), 448(84), 446(45), 427(25), 425 (27), 421(10), 438(10), 379(11), 290(13), 289(16), 288 (23), 287(27), 226(18), 285(45), 284(81), 282(84), 280 (36), 269(20), 268(11), 267(20).

$C_{20}H_{16}Br_2N_4O_5$ (552,2)

Ber.	C	43,50	H	2,92	N 10,15
Gef.	C	43,39	H	2,95	N 10,00

LITERATURVERZEICHNIS

1) W. Roser, Justus Liebigs Ann. Chem. 254, 334 (1889).
2) M. Freund, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 456 (1889).
3) B. Grimm, Dissertation FU Berlin 1978.
4) W. Schneider und B. Müller,
Justus Liebigs Ann Chem. 615, 34 (1958).
5) D. Beke und K. Harsanyi,
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 11, 303 (1957).
6) J. Gadamer, Arch. Pharm. (Weinheim) 243, 31 (1905).
7) F.A.L. Anet, D. Chakravarti, Sir R. Robinson und
E. Schlittler, J. Chem. Soc. 1954, 1242.
8) D. Beke, Adv. Heterocycl. Chem. 1, 167 (1963).
9) V. Simanek und V. Preininger, Heterocycles 6, 475 (1977).
10) J. Gadamer, Arch. Pharm. (Weinheim) 243, 18 (1905).
11) B. Skinner, J. Chem. Soc. 1950, 823.
12) V. Simanek, V. Preininger, S. Hegerova und F. Santavy,
Collect. Czech. Chem. Commun. 37, 2746 (1972).
13) G. Habermehl und J. Schunck,
Justus Liebigs Ann. Chem. 750, 128 (1971).
14) Ping-Yuan Yeh und Pik-Kua Chang, J. Taiwan Pharm. Assoc.
7, 12 (1955), C.A. 50:17339h (1956).
15) D. Beke und E. Eckhart,
Ber. Dtsch Chem. Ges. 95, 1059 (1962).
16) D. Beke, K. Harsanyi und D. Korbonits,
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 19, 259 (1959).
17) E. Hope und R. Robinson, J. Chem. Soc. 103, 361 (1913).
18) E. Hope und R. Robinson, J.Chem. Soc. 99, 2114 (1911).
19) N.J. Leonard und G.W. Leubner,
J. Am. Chem. Soc. 71, 3405 (1949).
20) W.R. Schleigh, Tetrahedron Lett. 1969, 1405.
21) W.R. Schleigh, J. Heterocycl. Chem. 9, 675 (1972).
22) M.D. Rozwadowska, Bull. Acad. Pol. Sci. ,
Ser. Sci. Chim. 19, 673 (1971).
23) D. Beke und K. Harsanyi, Acta Chim. Acad. Sci. Hung.
11, 349 (1957).

24) W. SCHNEIDER und H. GÖTZ, Justus Liebigs Ann. Chem. 653, 85 (1962).
25) A. HANTZSCH und M. KALB, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 575 (1899).
26) J.G. ASTON und P.A. LASSELLE, J. Am. Chem. Soc. 56, 426 (1934).
27) H. VORSANGER und J.-J. VORSANGER, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 598.
28) H. VORSANGER, R. FERRAND, M. MAZZA und J.-J. VORSANGER, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 593.
29) E. BAYER und R. WIDDER, Anal. Chem. 36, 1452 (1964).
30) H.T CLARKE, B. GILLESPIE und Z. WEISHAUS, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933).
31) P. FORTNER, Monatsh. Chem. 14, 138 (1893).
32) S. KIMOTO und M. OKAMOTO, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 9, 480 (1961).
33) R. SCHRÖTER und F. MÖLLER in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Bd. XI/1, S. 454 (1957).
34) M. GORDON und D.E. PEARSON, J. Org. Chem. 29, 329 (1964).
35) A.R. OSBORN, K. SCHOFIELD und L.N. SHORT, J. Chem. Soc. 1956, 4191.
36) J.W. MATHISON und H.P. MORGAN, J. Org. Chem. 39, 3210 (1974).
37) F. EIDEN und E. SCHMIZ, Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 611 (1977).
38) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 291 (1969).
39) H. MÖHRLE, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966).
40) H. KNABE, Arch. Pharm. (Weinheim) 292, 416 (1959).
41) H. MÖHRLE, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 715 (1966).
42) M. CLAAS, Dissertation Düsseldorf 1980.
43) J.W. BUNTING und W.G. MATHREAL, Can. J. Chem. 52, 962 (1974).
44) N.J. LEONARD und S.P. HAUCK, J. Am. Chem. Soc. 79, 5279 (1957).

45) M. Sainsbury, D.W. Brown, S.F. Dyke und G. Hardy, Tetrahedron 25, 1881 (1969).
46) N.J. Leonard und G.W. Leubner, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1963).
47) D. Schnädelbach, Dissertation FU Berlin 1974.
48) Deutsches Arzneibuch, 6. Auflage 1926.
49) J.W. Brühl, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 2508 (1893).
50) G. Brauer, Handbuch der präparativen anorg. Chemie Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1975, S. 464.
51) G.A Snow, J. Chem. Soc. 1954, 2588.
52) M.A.T. Rogers, J. Chem. Soc. 1955, 796.
53) G. Habermehl, J. Schunck und G. Schaden, Justus Liebigs Ann. Chem. 742, 138 (1970).
54) Bayer AG (Erf. G. v. Schuckmann), D.B.P. 939810 (1956), C.A. 52:14673a (1958).
55) G. Spiteller, Massenspektroskopische Strukturanalyse org. Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 166.
56) O. Meth-Cohn und H. Suschitzky, Chem. Ind. 1969, 443.
57) J. Thesing und W. Sirrenberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 92, 1755 (1959).
58) E.J. Corey und G. Schmid, Tetrahedron Lett. 1979, 399.
59) R. Damico und C.D. Broaddus, J. Org. Chem. 31, 1607 (1966).
60) A.H. Fenselau, E.H. Hamamura und J.G. Moffatt, J. Org. Chem. 35, 3546 (1970).
61) L.W. Kissinger und H.E. Ungnade, J. Org. Chem. 25, 1471 (1960).
62) M. Donike, J. Chromatogr. 78, 273 (1973)
63) E. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 225, 141 (1887).
64) G.A. Miana, Phytochemistry 12, 1882 (1973).
65) F. Eloy und W. Lenaers, Chem. Rev. 62, 155 (1962).
66) G. Wittig und F. Bangert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 2627 (1925).
67) J. Schnekenburger, Fresenius' Z. Anal. Chem. 263, 23 (1973).
68) C. Liebermann und F. Kropf, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 211 (1905).

69) G.G. Kleinspehn, J.A. Jung und S.A. Studniarz, J. Org. Chem. 32, 460 (1967).
70) H. Böhme und K. Hartke, Europäisches Arzneibuch, Band III, Kommentar, Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart 1979.
71) H. Keck, Z. Naturforsch. 18b, 177 (1962).
72) M.F. Bartlett, R. Sklar, W.I. Taylor, E. Schlittler, R.L.S. Amai, P. Beak, N.V. Bringi und E. Wenkert, J. Am. Chem. Soc. 84, 622 (1962).
73) M. Shamma und E.F. Walker, Experientia 19, 460 (1963).
74) P. Sykes, Reaktionsmechanismen der org. Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1976.
75) D. Beke und L. Töke, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 95, 2122 (1962).
76) R.N. Gupta und J.D. Spenser, Can. J. Chem. 40, 2049 (1962).
77) D.W. Cameron, D.G.J. Kinston, N. Sheppard und L. Todd, J. Chem. Soc. 1964, 98.
78) S.N. McGeoch und T.S. Stevens, J. Chem. Soc. 1934, 1465.
79) S. Ruchirawat, S. Sunkul, Y. Thebtaranonth und N. Thirasasna, Tetrahedron Lett. 1977, 2335.
80) S.F. Dyke, Adv. Heterocycl. Chem. 14, 283 u. 298 (1972).
81) W. Poethke, Praktikum der Maßanalyse, Verlag Harri Deutsch, Zürich und Frankfurt a. M. 1973.
82) H.W. Dibbern, UV- und IR-Spektren wichtiger pharmazeutischer Wirkstoffe, Editio Cantor Aulendorf 1978.
83) S. Pavelka und J. Kovar, Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 3654 (1976).
84) The Merck Index, 9th Edition 1976, 7506.

Lebenslauf

Geburtsdatum	22. September 1952
Geburtsort	Coburg
Eltern	Paul Biegholdt Rosemarie Biegholdt, geb. Ruthe
Schulbildung	1958 - 1963 Schiller - Schule Schweinfurt 1963 - 1965 Alexander von Humboldt - Oberrealschule Schweinfurt 1965 - 1972 Goethe Gymnasium Regensburg
Reifeprüfung	23. Juni 1972 Goethe Gymnasium
Pharmaziestudium	WS 1972/73 - SS 1976 Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Pharmazeutisches Praktikum	1976 - 1977 Elefanten - Apotheke Wiesbaden
Pharmazeutische Prüfung	23. Mai 1977
Approbation	28. Juni 1977
Beginn der vorliegenden Arbeit	1. August 1977
Assistenten-tätigkeit	1. August 1977 - 31. Mai 1978 wissenschaftliche Hilfskraft ab 1. Juni 1978 Verwalter der Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen